

SP. A. UND HL-A

DIE HISTOKOMPATIBILITÄTS-ANTIGENE BEI DER
SPONDYLITIS ANKYLOPOETICA

Walter Schürer

1974

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

(Direktor: Prof. Dr. W. SEITZ)

Sp.a. und HL-A

Die Histokompatibilitäts-Antigene bei der Spondylitis
ankylopoetica.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Walter Schürer

aus

München

1974



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Juli 1974

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	6
2.	LITERATUR	7
2.1	ÜBERBLICK, HISTORISCHES ZUM PROBLEM	7
2.11	Sp.a.	7
2.111	Familiäres Auftreten	7
2.112	Erbgang	10
2.113	Bedingt- oder nichterbliche Faktoren	13
2.12	HL-A	16
2.121	HL-A-Forschung, -Bedeutung, -Vererbung	16
2.122	HL-A und Krankheit	19
2.2	ENTWICKLUNG DES PROBLEMS	25
2.21	"Rheuma-Veranlagung"	25
2.22	Sp.a. und Immunologie	26
2.23	Verbindung der Sp.a. - HL-A	28
2.24	Krankheitsrealisatoren	29
2.3	BEZIEHUNGEN ZU BENACHBARTEN PROBLEMEN	31
2.31	Nebenerscheinungen bei der Sp.a.	31
2.32	Abgrenzung der Sp.a.	32
2.4	LITERATUR ZUR METHODIK	34
2.41	HL-A: Technik und Statistik	34
2.42	Sp.a.-Studium	36

		Seite:
2.5	DEFINITION DER ARBEIT	37
3.	M A T E R I A L U N D	
	M E T H O D I K	38
3.1	PATIENTEN	38
3.11	Anzahl, Herkunft, Auswahl, Alter, Geschlecht	38
3.12	Familienangehörige	40
3.13	Aufzeichnungen	41
3.14	Vergleichswerte	43
3.2	LABOR	44
3.21	Technik der HL-A-Typisierung	44
3.22	Antiseren, Antigene, Rechnungsarten	44
3.3	SCHWIERIGKEITEN	47
4.	E I G E N E U N T E R S U C H U N -	
	G E N U N D E R G E B N I S S E	49
4.1	KRANKHEITSBEGINN UND -AKTIVITÄT, GELENKBETEILIGUNG	49
4.2	HL-A-TYPISIERUNGEN	50
4.21	Phänotyp- und Genfrequenz, Signifi- kanzen	50
4.22	Haplotypfrequenzen	52
4.3	ERBLICHKEITSUNTERSUCHUNGEN	54
4.31	Rheumaerkrankungen in der Familie	54
4.32	HL-A-Antigene in den Familien; Korre- lationen bei Zweiterkrankungen	56
4.4	DISPOSITIONS- UND/ODER REALISATIONS- FAKTOREN, BEGLEITERSCHEINUNGEN	59
4.5	BLUTGRUPPEN	61

		Seite:
5.	D I S K U S S I O N	62
5.1	SEROLOGISCHE BESONDERHEITEN	62
5.11	HL-A 27	62
5.12	Haplotypen	63
5.13	Blutgruppen	63
5.2	ERBLICHKEIT	64
5.21	Mehrerkrankungen	64
5.22	"Rheuma" in der Familie, Konstitution	65
5.23	Geschlechtsabhängigkeit	66
5.24	Erbpathologie	67
5.3	EXOGENE FAKTOREN	70
5.4	IMMUNOLOGIE	72
5.5	ZUSAMMENFASSENDE HYPOTHESE	74
5.6	AUSBLICK	75
6.	Z U S A M M E N F A S S U N G	76
7.	L I T E R A T U R V E R Z E I C H - N I S	77
8.	P O S T S K R I P T U M	89
9.	L E B E N S L A U F	91
10.	D A N K S A G U N G	92

1. EINLEITUNG

Ätiologie und Pathogenese der Spondylitis ankylopoetica (Sp.a.)¹⁾ sind heute noch weitgehend unbekannt. Insbesondere die Serologie bot bislang keinen Anhaltspunkt für die Aufdeckung der Krankheitsursachen; festzustehen scheint nur die Bedeutung von Erblichkeitsfaktoren.

Auf Anregung von Herrn Dr. SCHATTENKIRCHNER versuche ich zu klären, ob ererbte Histokompatibilitäts-Antigene (HL-A)²⁾ mit dieser Krankheit in Verbindung gebracht werden können.

Dieser Aufgabe soll die Erarbeitung zugehöriger Literatur sowie die anamnestische Erfassung und Typisierung einer größeren Sp.a.-Patientengruppe und einiger Familienangehöriger dienen.

1) Synonyma: Spondylarthrititis ankylopoetica, Ankylosierende Spondylitis, Morbus Bechterew, Morbus Marie-Strümpell-Bechterew, entzündliche Wirbelsäulenversteifung.

2) Synonyma: Human Leucocyte Alloantigens, Gewebsantigene, Leuko-(Lympho-)zytenantigene.

2. L I T E R A T U R

2.1 ÜBERBLICK, HISTORISCHES ZUM PROBLEM

2.11 Sp.a.

2.111 Familiäres¹⁾ Auftreten

In der literarischen Diskussion der Ätiologie der Sp.a. spielt seit der ersten, wenn auch unvollständigen und atypischen Beschreibung dieses Krankheitsbildes durch BECHTEREW (2, 3) die Erbllichkeit eine große Rolle; BECHTEREW selbst hatte das gleiche Leiden bei der Mutter, der Schwester und der Tochter seiner ersten Patientin vermerkt.

In einer Zusammenfassung der Literaturkasuistik zählte JÜRGENSEN (14) 1968 über 120 Familien mit zwei- oder mehrfachem Auftreten der Krankheit bei Blutsverwandten in auf- und absteigender Linie, bei Geschwistern und Seitenverwandten; in einer Zwillingskasuistik notierte er 19 Paare.

1938 hatten CLAUSSEN und KOBER (6) in einer ausführlichen Abhandlung die bis dato selten beschriebenen Fälle von "Heredität" der Sp.a. aufgeführt und eigene Beobachtungen beigelegt; sie waren zu dem Schluß gekommen, daß "die bloße anamnestische Erhebung nur einen ganz unzureichenden Bruchteil dessen bietet, was das methodische Durchsuchen der Familie schließlich fördert."

¹⁾ Der Ausdruck "familiär" soll gemäß der Auffassung JÜRGENSENS besagen, daß ein Krankheitsbild bei mehreren Mitgliedern einer Sippe vorliegt.

Zehn Jahre später bemerkten ROGOFF und FREYBERG (24) freilich in der Literatur noch keinen ernsthaften Versuch der Bestimmung des "familial incidence". Aufgrund eigener systematischer Untersuchungen schätzten sie jedoch, daß der familiäre Befall 100-mal höher als der der übrigen Bevölkerung sei.

1950 wollten BÖNI und HAUPTMANN (4) neben den Fragen des familiären Auftretens die der Konstitution näher behandelt wissen; sie fanden nämlich die Krankheit "nur dort vererbt, wo bei Eltern und Kindern die nötigen konstitutionellen Bedingungen vorliegen."

Durch intensivierte Forschungen wuchsen die Angaben über Erkrankungsraten: 1951 veröffentlichte DE BLECOURT (8) eine Untersuchung, wonach 96 von insgesamt 296 Sp.a.-Kranken aus nur 39 Familien stammten. Im nächsten Jahrzehnt schwankten die Schätzungen der familiären Häufigkeit zwischen einem und 19,5 %, und derselbe Autor (10) fand die Krankheit in "BECHTEREW-Familien" 1961 22,6-mal häufiger als in Kontrollgruppen (eine Zahl, die er 1963 (9) bestätigte).

1965 resümierte JÖRGENSEN (15) allerdings: "Die meisten dieser angegebenen Prozentzahlen sind ohne wesentlichen Wert für eine tiefergehende genetische Analyse, da sie auf einem nicht auslesefreien und häufig ungenügend untersuchten Material beruhen". Den realen Wert im Auftreten von Sekundärfällen vermutet er weit unter 10 %.

In der erwähnten Anschlußarbeit (1969) vermißte JÖRGENSEN trotz ihrer Bedeutung für die Erbforschung systematische, auslesefreie Zwillingsuntersuchungen, und auch BOYLE und BUCHANON (5) vermuten in einem Rückblick eine "Interessantauslese" konkordanter Fälle.

Anhand der Beobachtung zweier an Sp.a. erkrankter Zwillingbrüder hatte 1930 EHRLICH (11) geglaubt, eine "gewisse Erblichkeit" (die ansonsten für ihn eine untergeordnete Rolle spielte) anerkennen zu müssen. 1932 weckte RAY (22) mit einer kurzen Notiz über einen Fall von "spondylitis in twins" Interesse, ohne allerdings die Ei-igkeit des konkordanten Zwillingspaars anzugeben. 1950 suchten HERSH und STECHER (13) ihre Erblichkeitsthesen durch die Beschreibung dreier an Sp.a. erkrankter, ebenfalls konkordanter identischer Zwillingspaare zu unterlegen.

1960 berichtete MOESMANN (20) über zwei Paare monozygotischer Zwillinge mit konkordanter und diskordanter Wirbelsäulenversteifung und prüfte gleichzeitig die bis dahin neun bekannten Sp.a.-Zwillingspaare; die Autorin betonte das Vorhandensein erblicher Faktoren, ebenso jedoch - aufgrund der deutlichen Diskordanz in drei Fällen - die Rolle exogener Faktoren.

1955 hatte auch CLAUSSEN (7) die Notwendigkeit auslesefreier Zwillingforschung hervorgehoben, selbst aber in einer langdauernden Untersuchung verschiedene Rheumabilder zusammengefaßt.

1938 bereits hatte er das Vorkommen von "Gelenkrheumatismus" bei Verwandten BECHTEREW-Kranker notiert; in seiner späteren Arbeit fand er "in BECHTEREW-Familien alle Formen des Gelenkrheumatismus gehäuft, besonders solche mit chronischer und versteifender Tendenz". Zur gleichen Zeit forderten STECHER und AUSENBACHS (32) in einer Abhandlung über "Vererbung bei Erkrankungen der Gelenke" eine strenge Ordnung der Daten nach Krank-

heiten und bemängelten, daß "frühere Arbeiten verschiedene Gelenkerkrankungen als rheumatisches Syndrom zusammengruppiert und im gleichen Stammbaum rheumatisches Fieber und rheumatische Arthritis, Spondylitis und Osteoarthritis vermerkt" hätten.

DE BLECOURT ermittelte in seinen "Erblichkeitsuntersuchungen bei rheumatischen Erkrankungen", daß "sowohl in der Gruppe der Familienmitglieder der Ausgangspersonen mit rheumatoider Arthritis als auch im Falle von Spondylitis ankylopoetica einwandfrei mehr R.A. bzw. mehr Sp.a. vorkommt"; SCHULZ (31) fand bei Sp.a.-Kranken in 24,2 % das Vorausgehen von PcP und Stoia (33) unter den an PcP leidenden Familien auch 6,2 % Sp.a.-Kranke (und in beiden Krankengruppen viermal häufiger Polyarthrosen und Diskopathien).

2.112 Erbgang

Die Frage des Erbganges bei der Sp.a. wurde in der Literatur recht unterschiedlich behandelt. Einfache Erbverhältnisse schieden schon CLAUSSEN und KOBER (6) (1938) aufgrund der "Verteilung in den Familien" aus; sie hielten einen "komplizierten Genotypus von dominantem Verhalten" für wahrscheinlich. Auch rezessiv-x-chromosomale Vererbung, wegen des Vorherrschens der Männer unter den Kranken prüfungswürdig, konnten die Autoren abtun, da sie in zwei Fällen die Erkrankung bei Vater und Sohn beobachtet hatten.

1950 unterschieden RIECKER u.a. (23) eine "familiäre" Sp.a., die vornehmlich Frauen befallt, von einer "sporadischen", von der hauptsächlich Männer betroffen seien.

Im gleichen Jahr kamen HERSH und STECHER (13), die 69 Fälle familiären Auftretens zusammengestellt und 50 eigene verglichen hatten zu dem Schluß, daß "die Stammbäume keinen übereinstimmenden und regulären Vererbungsmodus" zeigten. Obwohl sie relativ wenige Sekundärfälle, ein starkes Überwiegen des männlichen Geschlechts (Durchschnittsalter der Probanden: ca. 25 Jahre) und kaum Fälle der Erkrankung von Eltern und Kindern registrierten, glaubten sie an einen autosomal dominanten Erbfaktor, der sich zu ca. 70 % bei Männern und zu 10 oder wenig mehr Prozent bei Frauen durchsetzte; diese sog. "Penetranz" des Erbfaktors nehme in Sippen mit erkrankten Frauen an Stärke zu.

KORNSTAD und KORNSTAD (17) gaben die bis 1960 erfaßten Fälle von Familien mit mehreren befallenen weiblichen Mitgliedern wieder und überprüften selbst zwei Familien, in denen nur Frauen an Sp.a. litten. Diese hohe Durchschlagsrate veranlaßte die Autoren, auf der Suche nach einer genetischen Kopplung Blutgruppenbestimmungen durchzuführen; die Untersuchungen innerhalb mehrerer Systeme blieben allerdings ohne greifbares Ergebnis.

Auch DE BLECOURT (10) (1961) konzipierte einen nicht geschlechtsgebundenen dominanten Erbmechanismus mit Unterschieden in der Manifestation der Erbdisposition. KARTEN und Mitarbeiter (16) (1962), die im übrigen nur eine Familienbefallsrate von 1,4 % erhoben, übernahmen diese Auffassung und errechneten, daß ca. 80 % der Männer und 10 % der Frauen, die das abnorme Gen für Spondylitis besäßen, die Krankheit auch tatsächlich entwickelten.

1963 betonte DE BLECOURT (9) noch einmal die Bedeutungslosigkeit des x- oder y-Chromosoms für die Erkrankung, da die meisten befallenen Familienangehörigen seiner Studien entweder väterlicher- oder mütterlicherseits mit den Ausgangspersonen verwandt waren.

1965 errierte JÖRGENSEN (15) aus den Untersuchungen von HERSH und Mitarbeitern sowie KARTEN und Mitarbeitern, daß die Erkrankungshäufigkeit der Eltern durchschnittlich nur 2,5 %, die der Geschwister nur 2,8 % betragen habe. Damit sei selbst das Vorliegen einer unregelmäßigen Dominanz unwahrscheinlich; man müsse sich überhaupt von der Vorstellung freimachen, daß die Sp.a. einem einfachen monogenen Erbgang folge. Dem Erbmodus liege seines Erachtens vielmehr ein multifaktorielles System mit additiver Genwirkung und Schwellenwerteffekt zugrunde. Belege für diese Annahme seien das aufgezeigte eindeutige Überwiegen von Solitärfällen, das selbst mit der Hilfshypothese einer unvollständigen Penetranz kaum zu vereinbaren sei, weiter die gegenüber dem Bevölkerungsdurchschnitt doch deutlich erhöhte Erkrankungshäufigkeit sowie die genannte, etwa gleich hohe Krankheitsbelastung von Eltern und Geschwistern. Zur Krankheitsrealisierung seien peristatistische Faktoren nötig.

1969 (14) wiederholte JÖRGENSEN seine Hypothese und erläuterte sie näher: die polygen determinierte Krankheitsbereitschaft sei durch ein komplexes Ineinandergreifen genetischer und exogener Faktoren gekennzeichnet. Für die Polygenie spräche, daß "betroffene Mädchen eine besonders stark ausgeprägte genetische Basis für das

Leiden, also eine größere Anzahl entsprechender Gene besitzen müßten", da ja in den meisten Fällen unspezifische, geschlechtsabhängige Faktoren die Manifestation im weiblichen Geschlecht unterdrückten. Die exogenen Faktoren bei der Sp.a. seien verschiedener Art und nicht krankheitsspezifisch und damit ebenfalls ein wichtiger Hinweis auf die multifaktorielle Bedingtheit des Leidens.

STOIA u.a. (33) machten für die Krankheitserscheinung und klinische Entwicklung neben einer klaren genetischen Komponente Umweltfaktoren verantwortlich und reichten die Sp.a. in den "klinischen Polymorphismus der Heterophänie" ein.

BOYLE und BUCHANAN (5) fragten 1971 in einem Überblick kritisch, ob die familiäre Anhäufung der Sp.a. denn nicht genauso gut das Ergebnis eines unbekannten Umwelteinflusses auf eng zusammenlebende Familienmitglieder sein könnte.

2.113 Bedingt- oder nichterbliche Faktoren

CLAUSSEN und KOBER (6) hatten 1938 für die familiäre Häufung der Sp.a. keine Erklärung in einer "äußeren, etwa durch familiär eigentümliche Lebensweise bedingten Ursache" gefunden; gewisse konstitutionelle Schwächen bei BECHTEREW-Kranken ordneten sie einer veranlagten "rheumatischen Disposition" zu. ROGOFF und FREYBERG (24) wollten 1949 "die Ähnlichkeit von Umwelteinflüssen innerhalb der Familien" berücksichtigen und betonten deshalb die Notwendigkeit weiterer Forschungen in dieser Richtung.

BÖNI und HAUPTMANN (4) hoben als eines der Charakteristika der Sp.a. hervor, daß "schlechte Umweltbedingungen das Krankheitsbild auslösen oder verschlimmern" könnten; nach endokrinen Veränderungen könne "der sog. "Streß", d.h. Einwirkungen von Kälte, Abkühlung, Übermüdung usw." in diesem Sinne wirken. Es sei daher nicht die Krankheit für sich vererblich, es bilde vielmehr die auch in der Literatur meist beobachtete "leptosome Konstitution in ihrer extrem reinen Form,¹⁾ sowie das männliche Geschlecht die günstigste Voraussetzung für dieses Leiden, sofern dann noch anderweitige Noxen" hinzukämen. Seien diese anderen pathogenen Momente sehr stark, so könnten auch andere Konstitutionsformen und sogar Frauen davon betroffen werden. In solchen Fällen käme es dann, wenn das nötige nosologische Alter (20. bis 30. Lebensjahr) erreicht sei, zum familiären Auftreten der Sp.a.

KARTEN und Mitarbeiter (16) betonten 1962 anhand der Beobachtung identischer Zwillingsschwestern (von denen eine mit 22 Jahren an Sp.a. erkrankt war, die andere mit 47 noch keine Spuren dieser Krankheit zeigte) ebenfalls die Rolle nichterblicher Faktoren.

DE BLECOURT (9) meinte 1963 im Hinblick auf seine umfangreichen epidemiologischen Untersuchungen dagegen, andere als erbliche Faktoren hätten beim familiären Vorkommen der Sp.a. keine wesentliche Rolle gespielt, da die Familienmitglieder weit zerstreut gelebt, sowie große Unterschiede hinsichtlich der Behausung, des sozialen Wohlstandes usw. bestanden hätten.

¹⁾ Die Autoren wiesen allerdings daraufhin, daß nach längerer Erkrankungsdauer ein ursprünglich anderer sich in einen asthenischen Habitus wandeln könne.

1965 und 1969 entwickelte JÖRGENSEN, wie erwähnt, seine These von der ätiologischen Relevanz eines multifaktoriellen Systems, in das er auch Komponenten wie körperliche und seelische Belastungen und den leptosomen Körperbau mit einbezog. Er hob jedoch die größere Bedeutung der genetischen gegenüber den exogenen Faktoren hervor, da im umgekehrten Fall ja Ehepartner aufgrund ihres engen Zusammenlebens häufiger betroffen sein müßten.

Dagegen fiel STOLIA (33) in epidemiologischen Reihen die Koexistenz von rheumatischen Erkrankungen bei Ehegatten sowie eine Zunahme der Sp.a. in Familien mit schlechten und unhygienischen Wohnverhältnissen auf.

BAUM und ZIFF (1) wiederum unterstützten 1970 in einem Aufsatz über das verminderte Vorkommen der Sp.a. bei Negern die Bedeutung des genetischen Faktors; unabhängig von geographischen Komponenten sei die Krankheit in der schwarzen Rasse selten¹⁾.

1971 verzeichneten BOYLE und BUCHANAN (5) in einem zusammenfassenden Absatz über die Verbreitung der Sp.a. (deren Häufigkeit sie zwischen 0,04 und 0,17 % ansiedelten) die Krankheit sowohl in subtropischen wie auch in gemäßigten Klimazonen. 1972 publizierten GOFTON u.a. (12) eine Arbeit über die Häufung der Sacroiliitis (eines diagnostischen Hauptkriteriums der Sp.a.) in bestimmten Indianerstämmen; nach der Meinung dieser Autoren ließen die gefundenen Daten allerdings nur Spekulationen über den tatsäch-

¹⁾ Die Morbidität der Afro-Amerikaner (in vier verschiedenen Staaten der USA) betrage nur ein Viertel der weißen Bevölkerung, was mit der prozentualen Prägung des Erbguts amerikanischer Neger durch "weiße Gene" (25 %) korreliere.

lichen Einfluß von rassischen, genetischen oder Umweltfaktoren auf die Entwicklung der Sp.a. zu.

2.12 HL-A

2.121 HL-A-Forschung, -Bedeutung, -Vererbung

Seit der Identifikation der ersten Histokompatibilitätsantigene auf Leukocyten der Maus durch GORER (1937) und 1958 durch DAUSSET beim Menschen gewinnt die experimentelle Arbeit mit diesen Antigenen in der immunologischen, genetischen und biochemischen Forschung ständig an Bedeutung (nach GÜNTHER u.a., 45).

Durch die Einführung der Computer-analyse und mit Hilfe von Komplementfixations- und Agglutinationstechniken machte man diese biochemisch (nach HESS, 47) wahrscheinlich aus Glycoproteinen zusammengesetzten, überaus polymorphen Faktoren auf einer Vielzahl von Zellen an. KOURILSKY u.a. (54) lokalisierten sie auf der Oberfläche oder an inneren membranartigen Strukturen aller kernhaltigen Zelltypen aus Blut und Knochenmark (wie z.B. auf Neutrophilen und Eosinophilen, Myelozyten, Monozyten, Plasmazyten und sogar auf Vorstufen - allerdings mit Ausnahme der Erythrozyten). LUCAS (58) vermutete 50 bis 100 Antigen-Sitze für jede Gewebsantigenart auf einer Zelle; die größte Antigen-Dichte fand er auf den Zellen mit dem kleinsten Zellvolumen, den kleinen Lymphocyten, die man früher als einzige Träger der Gewebsantigene und damit alleinverantwortlich für die spezifische Immunantwort wie auch die Überempfindlichkeit vom verzögerten Typ

betrachtet hatte. ELVES (41) zeigte, daß auch andere Zellen diese Aufgabe übernehmen können, d.h. eine immunologische Reaktion induzieren können.

Die aus (mit serologischen Testen kombinierten) Populations- und Familienstudien evident gewordenen Beziehungen zwischen diesen Antigenen führten zu dem Konzept, daß die meisten Antigen-Arten zu einem einzigen System gehörten. Ein internationales Nomenklatur-Komitee (65) schlug 1969 vor, den Hauptgenort (-locus) "HL-A" (Human Leucocyte-Alloantigen) zu nennen; jeweils eine bestimmte Art sollte mit einer Nummer bezeichnet werden.

Das HL-A-System setzt sich gemäß der "Zwei-Sublocus-Hypothese" nach THORSBY (70) und KISSMEYER-NIELSEN (53) aus zwei getrennten Serien ("LA" und "FOUR") von Antigenen (Allelen) zusammen; die betreffenden genetischen Determinanten besetzen zwei eng verbundene "Loci" oder "Subloci" auf einem einzigen autosomalen Chromosom. Kein Individuum (nach JEANNET, 50) hat demnach mehr als vier Antigene (zwei aus jeder Serie); in einer Familie können (rechnerisch) vier Chromosomen (oder "Haplotypen") - zwei väterliche und zwei mütterliche - an die Kinder weitergegeben werden.

Die Wahrscheinlichkeit, daß zwei Kinder denselben mütterlichen und väterlichen Haplotyp erben, beträgt (da jedes Kind ein väterliches und ein mütterliches Chromosom mit je zwei Antigenen erhält) 25 %; die Wahrscheinlichkeit einer Identitätssituation zwischen Eltern und Kindern ist fast Null (außer wenn Vater und Mutter einen gemeinsamen Haplotyp besitzen).

Die zwei getrennten Serien determinieren eine große Zahl von Antigenen: über 12 sind bei der "LA"-, über 24 bei der "FOUR"-Serie bekannt. Nach KISSMEYER-NIELSEN (48 b) sind damit mehr als 250 verschiedene Haplotypen möglich, die über 30 000 verschiedene Genotypen und 20 000 Phänotypen formen können. Da nach THORSBY einige Antigene heterogen oder "breit" sind und zwei oder mehr verschiedene Teile umfassen (wovon jeder von einem separaten HL-A-Allel determiniert wird), ist der Polymorphismus des HL-A-Systems wahrscheinlich noch extremer. Deshalb suchten auch Autoren wie AMOS (37) (der auch auf die Komplizierung des Erbmodus durch mögliche Kreuzreaktionen, Interaktionen und Kopplungen hinwies) nach Alternativen zur "Zwei-Sublocus-Hypothese". Allerdings sind sie für die Anwendung dieses Systems gegenwärtig ohne Bedeutung, da THORSBY mit kreuzreagierenden Antikörpern zeigen konnte, daß diese verschiedenen Antigene einander sehr ähnlich sind oder wenigstens gemeinsame antigenische Strukturen aufweisen (was eine provisorische Gruppierung nach strukturellen Ähnlichkeiten erlaubt).

Die Gene, die die Histokompatibilitätsantigene kontrollieren, sind nach MC DEVITT (60) vielleicht wiederum eng mit der Klasse hypothetischen genetischen Faktoren, die die Immunantwort auf eine spezifische Antigen-Herausforderung steuern ("immune response genes") verbunden. Diese genetisch kontrollierten Immunantworten umfassen die humorale Antikörperformation und zelluläre Immunmechanismen wie z.B. Transplantatabstoßungen.

Folgerichtig spielen die HL-A-Antigene heute ihre wesentliche Rolle in der Transplantationsforschung. Je verschiedener die Gewebsantigene des Transplantat-Spenders von denen des Empfängers sind, desto schneller und intensiver verläuft die Abstoßungsreaktion; nach HUMPHREY (49) gibt es "starke Antigene", die eine energische Immunantwort auslösen und "schwache", die nur eine schleichende Transplantatabstoßung induzieren (die Wirkung vieler "schwacher" Antigene kann jedoch kumulieren und diejenigen einiger "starker" intensivieren).

Die Häufigkeiten bestimmter HL-A-Antigene sind von Population zu Population verschieden; die HL-A-Bestimmung wächst daher auch in der Anthropologie in ihrer Geltung (nach KISSMEYER-NIELSEN u.a., 52).

JEANNET (50) meinte, es ließe sich vielleicht auch die unterschiedliche Häufigkeit von bestimmten Carcinomen in verschiedenen Populationen mit der Variation der HL-A-Frequenz erklären. Tatsächlich fand DE THE' (40) die deutliche Bindung eines sonst seltenen Carcinoms an die Mitglieder einer bestimmten Volksgruppe (unabhängig von der Umgebung) in Übereinstimmung mit einem bestimmten HL-A-Antigen¹⁾.

2.122 HL-A und Krankheit

Schon seit längerer Zeit konzentriert sich das Interesse auf mögliche Verbindungen des HL-A-Systems mit Krankheiten beim Menschen. Studien an Mäusen (72), bei

¹⁾ Sudchinesen, Nasopharyngealcarcinom, W5

denen die Haupt-Histokompatibilitätsdeterminanten bekannt waren, zeigten, daß der Grad der Empfänglichkeit für onkogene (Groß-, Tenant- oder Friend)-Viren wesentlich von Allelen des H-2-Systems (entspricht dem HL-A-System des Menschen) oder eng verbundener Genen beeinflusst wurde.

Eine weitgehend definitive derartige Beziehung beim Menschen wurde mit der erhöhten Gefahr der Entwicklung von reticuloendothelialen Neoplasmen auf dem Boden einer bestimmten HL-A-Konstellation deutlich.

Den Grund für das vermehrte Vorkommen des Antigens W5 beim M. HODGKIN z.B. (erstmalig 1967 aufgezeigt von AMIEL, (36), bestätigt von THORSBY¹⁾ (70), KISSMEYER-NIELSEN u.a. (52)) vermuten MORRIS u.a. (62) in der Manifestation eines Virus-Faktors in der Pathogenese dieser Erkrankung, die mit einem Zusammenbruch in der immunologischen Überwachung einhergeht. Wahrscheinlich spielen sich ursächlich eine Kreuzreaktion zwischen dem onkogenen Virus (oder dessen eingeführten Zelloberflächenprodukten) und diesem bestimmten Antigen ab.

Die beinahe vollständige Abwesenheit von HL-A 11 bei Patienten mit verschiedenen Formen von bösartigen Blutkrankheiten dagegen versuchten JEANNET und MAGNIN (51) mit der "Bindung eines Gens für die Immunantwort an ein onkogenes Virus und das Gen für das Antigen HL-A 11" zu erklären.

1) THORSBY stellte bei Patienten mit M. HODGKIN auch eine Häufung des Haplotyps HL-A-1/8 fest; er betonte deswegen, es sei wichtig, auf der Suche nach Verbindungen zwischen dem HL-A-System und Krankheiten nicht nur die verschiedenen HL-A-Frequenzen, sondern auch die Haplotypen zu notieren.

Wenn auch noch 1971 van ROOD (71) aufgrund eigener Erhebungen die Ergebnisse anderer Autoren nicht bestätigen konnte, FEINGOLD (42) einige bis damals gefundene Daten in Methodik und Signifikanz kritisch analysierte¹⁾ (die meisten beschriebenen Assoziationen seien unbelegt und auf Zufälle zurückzuführen) und BODMER (40) Auslese- und statistische Probleme zu bedenken gab, so stellten 1972 doch BODMER und MC DEVITT (60) in einem Überblick fest, daß inzwischen zahlreiche klinische Studien eine statistische Korrelation zwischen HL-A-Antigenen und bestimmten Formen von neoplastischen und auch Autoimmun-Krankheiten nahelegten.

Zu Initiatoren für Autoimmunerscheinungen könnten nach einer Annahme HUMPHREYS (49) neugebildete immunkompetente Zellen werden. Resultat seien Antikörper, die als Antwort auf ein verändertes Protein entstanden seien, dann aber mit dem unveränderten kreuzreagieren könnten. Ausdruck dessen sei vielleicht, daß Tumoren des retikulo-endothelialen Systems nicht selten mit hämolytischen Anämien vergesellschaftet seien; auch im Verlauf von Infektionskrankheiten träten häufig Phänomene auf, die man als Folge fehlgesteuerter Immunmechanismen auffassen könne.

Bei der chronischen Glomerulonephritis z.B. (die durch Viren ausgelöst werden könnte) nimmt man ähnliche Vorgänge an; MICKEY u.a. (61) fanden tatsächlich bei über 700 Patienten die HL-A-Konstellation verändert (HL-A-2-Frequenz gestiegen).

¹⁾ Zusammengestellte Werte: HODGKIN-Patienten mit W5:
2 bis 63 %; Kontrolle: 8 bis 27 %

Bei einer anderen, durch verschiedene immunologische Abnormitäten charakterisierten Krankheit, dem systemischen Lupus erythematosus (SLE) stellten GRUMET u.a. (44) eine deutliche Erhöhung der Frequenz zweier HL-A-Antigene (HL-A 8, W 15)¹⁾ fest; sie vermuteten, daß bestimmte Histokompatibilitätsantigene spezifische Rezeptoren für die Anheftung eines Virus repräsentierten und daß eine "cross-tolerance" virale Antigene befähigen könnte, diese Histokompatibilitätsantigene nachzuahmen. MC DEVITT und BODMER (60) sprechen in diesem Zusammenhang von einem "molekularen Mimikry", da durch die "cross-tolerance" ja die Virusantigene mit den Histokompatibilitätsantigenen des Wirtes identisch seien.

Eine andere Möglichkeit der Verbindung zwischen bestimmten HL-A-Loci und der Empfänglichkeit für den SLE sahen GRUMET u.a. in der Vermittlung durch die erwähnten hypothetischen histokompatibilitätsgebundenen Immunantwort-(IR-)Gene.

Eine neuerliche Entdeckung scheint diesen Ansatz zu stützen: Ende 1972 eruierte LEVINE (56), daß Heufieber (eine echte Allergie) und die IgE-Antikörperantwort auf das spezifische (synthetisch herstellbare) Antigen E eng mit bestimmten HL-A-Haplotypen (1/8) in aufeinanderfolgenden Generationen von sieben Familien korrelierten; die mit HL-A assoziierte IgE-Antikörperantwort war antigenspezifisch und erstreckte sich auch auf die Antikörperproduktion. Waren bei Probanden HL-A 1 und 8 vorhanden, so erfolgte auf die Verabreichung des Antigens eine heftige

¹⁾ Patienten/Kontrolle: 33 zu 16 und 40 zu 10 %

Immunantwort; fehlten diese HL-A-Typen, so blieb auch die Antwort aus. Ein Immunantwortgen (zumindest für das Antigen E) scheint also auch tatsächlich beim Menschen zu existieren.

Nach MC DEVITT und BODMER (60) könnten Krankheiten wie der SLE oder die autoimmune Thyreoiditis auch als Ausdruck einer Immunantwort auf die Freisetzung endogener Antigene (wie native DNA oder Thyreoglobulin) durch einen unbekannten Stimulus (z.B. ein Virus) entstanden sein; wahrscheinlich bestimmten mehrere verschiedene Gene die Empfindlichkeit gegenüber einem spezifischen viralen Agens. Die Krankheitsdisposition sei somit wohl multigen kontrolliert.

Bei Menschen mit den Antigenen HL-A 13 und W 17¹⁾ glaubten WHITE und Mitarbeiter (73) aufgrund einer langen Verlaufsreihe eine Prädisposition für Psoriasis zu erkennen, während bei denjenigen mit dem Antigen HL-A 12²⁾ das Risiko, daran zu erkranken, sinke. RUSSEL u.a. (64) bestätigten diese Ergebnisse für HL-A 13 und W 17³⁾ und wiesen gleichzeitig auf eine Untersuchung von TERASAKI hin, der zeigte, daß ein Protein aus der Gruppe A beta-hämolytischer Streptokokken mit bestimmten HL-A-Antigenen kreuzreagierte; einer der als ursächlich oder auslösend diskutierten Umweltfaktoren bei der Psoriasis sei ja die Infektion mit beta-hämolytischen Streptokokken.

1) 15 zu 5 und 28 zu 8 % (Patienten/Kontrolle)

2) 10 zu 23 %

3) 27,3 zu 9,4 und 22,7 zu 9 %

WHITE hatte in seiner Arbeit keine signifikante Assoziation mit Arthritis gefunden; von anderen Autoren werden jedoch entzündliche Gelenkerkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis in Verbindung mit HL-A auf zunehmend breiterer Basis erörtert. Im Mittelpunkt dieser Diskussion stand 1972 rheumatoide Arthritis (PcP), nachdem auch hier eine virale Ätiologie angesprochen worden war.

SEIGNALET u.a. (66), LIES u.a. (57) und KUEPPERS u.a. (55) kamen jedoch vorläufig nicht zu signifikanten Ergebnissen; LIES verwies allerdings auf serologische und statistische Schwierigkeiten (wie die Kreuzreaktion verschiedener HL-A untereinander und die Unterschiedlichkeit internationaler Daten aus Testergebnissen) und schloß damit Korrekturen nicht aus.

2.2 ENTWICKLUNG DES PROBLEMS

2.21 "Rheuma-Veranlagung"

Unter den vielen Autoren, die sich mit der Erbllichkeit der Sp.a. beschäftigt haben, vermuteten einige, es gäbe so etwas wie eine grundlegende "Rheuma-Veranlagung"; vererbt sei eine an eine bestimmte Konstitution gebundene Anfälligkeit.

Begründet hatten diese Auffassung CLAUSSEN und KOBER (1938) (6): aus ihren Familienbefunden, schrieben sie, könne man "nicht mehr ersehen, als daß eben die rheumatische Disposition den Boden auch für die BECHTEREW'sche Erkrankung abgibt"; diese Disposition sei wesentlich von Mängeln im Bindestützgewebe und von Abwehrschwäche mitbestimmt. 1955 meinte CLAUSSEN (7), der M. BECHTEREW stünde am äußeren Flügel einer sog. "kollagenen Gruppe".

JÖRGENSEN (1965) (15) wies allerdings daraufhin, daß solche Zusammenfassungen lediglich Reaktionsähnlichkeiten des Organismus beinhalteten, ohne auf die Ätiologie des einzelnen Krankheitsbildes Rücksicht zu nehmen.

STOIA (1969) (33) hob zwar - wie erwähnt - auch die Koinzidenz von Sp.a. und anderen rheumatischen Erkrankungen hervor, machte aber zum Mittelpunkt seiner ätiologischen Überlegungen eine komplizierte Interaktion zwischen zweifelsohne vorhandenen Erbfaktoren und Umwelteinflüssen, wie z.B. Infektionen.

2.22 Sp.a. und Immunologie

Daß mit dieser "Rheuma-Anfälligkeit" Infektionen etwas zu tun haben könnten, bemerkten auch CLAUSSEN und KOBER (6): die beobachtete hyperergische Reaktionsweise gegenüber Infektionen sei - auf dem Boden der konstitutionellen Disposition - die Auswirkung einer Minderwertigkeit des kolloidalen mesenchymalen Systems, das Mitträger der immunbiologischen Leistungen sei. Die BECHTEREW'sche Krankheit biete viele Zeichen dafür, daß bei ihr ein entzündlicher Prozeß von erheblicher Extensität ablaufe; auch wenn kein greifbarer Infekt vorliege, könne die Infektgenese keineswegs ausgeschlossen werden.

Rheuma-Disponierte, beim BECHTEREW unter anderem erblich vorbelastete junge Männer, so führte CLAUSSEN 1955 (7) aus, beantworteten Infekte "unempfindlicher" als andere und gerieten dadurch eher in eine fatale Autoallergisierung; überhaupt könne man die Verhältnisse am besten verstehen, wenn man in den Angelpunkt der Pathogenese die "Autoallergie" stelle.

1964 erwähnte SCHULZ (31) in seinen Überlegungen zur Erblichkeit der Sp.a. frühere Autoren, nach denen zur Erbanlage weitere disponierende Elemente, die zu einer Sensibilisierung führten, hinzukommen müßten; im sensibilisierten Organismus könne es dann z.B. durch Kälteeinwirkungen und Traumen zur hyperergischen Entzündung kommen. Klinische und serologische Symptome einer Allgemeinkrankheit und das Auftreten einer Sp.a. im zeitlichen Anschluß an eine Infektionskrankheit seien die Argumente, die von jeher für einen infektiösen Faktor in der Patho-

genese der Sp.a. gesprochen hätten. In den Vordergrund des Interesses seien außer Darminfektionen die abakterielle Urethritis und die unspezifische Prostata-Vesiculitis gerückt.

KARTEN und Mitarbeiter (16) erwähnen in diesem Zusammenhang die ulcerative Colitis und die Psoriasis, JÖRGENSEN (15) Strepto- und Gonokokkeninfektionen und Allergien.

GOTSCH und OTT (28) erwägen, ob das Auftreten von Colitis ulcerosa, Enteritis regionalis und Psoriasis durch infektiös-toxische Faktoren bedingt oder als Ausdruck eines gemeinsamen immunpathologischen Geschehens aufzufassen sei. Eine charakteristische serologische Konstellation findet sich jedoch nach den beiden Autoren nicht; nicht selten (40 %) sei aber der Antistreptolysintiter erhöht, in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität die Blutsenkungsgeschwindigkeit beschleunigt und das Elektropherogramm der Bluteiweißkörper als Zeichen einer akuten oder chronischen Entzündung verändert.

KRIEDEL (19) fand den Spiegel der IgA-Globuline, die auf entzündliche Reize besonders leicht reagieren sollen, signifikant erhöht.

BOYLE und BUCHANAN (5) beschreiben in einer Betrachtung der Sp.a. mit peripherer Beteiligung ein "entzündliches Infiltrat von Plasmazellen, Makrophagen und Lymphozyten". Lymphozyten sind, wie erwähnt, im wesentlichen für die zellvermittelten spezifischen Immunreaktionen (wie Gewebsabstoßung und Überempfindlichkeit vom verzögerten Typ) verantwortlich.

Normalerweise besteht (nach HUMPHREY, 49) gegen körpereigenes Gewebe Immuntoleranz, die durch dauernden Kontakt immunologisch kompetenter Zellen mit dem eigenen Gewebe entsteht und erhalten wird. Versagt dieser Toleranzmechanismus unter bestimmten Bedingungen, z.B. nach Infektionen, kommt es zur Autosensibilisierung, zur Bildung von Autoantikörpern (Ig-Fraktionen) und damit zu Gewebs-Eigenschädigung. Erlangen ortsständige Eiweißverbindungen der Bindegewebe antigene Eigenschaften¹⁾, so können Antigen-Antikörperverbindungen entstehen, die den physiologischen Aufbau des labilen interfibrillären makromolekularen Netzwerkes stören.

Dabei ist nach HARTMANN (29) auch an die Veränderung der Antigenität durch Bakterienpolysaccharide zu denken, die wegen ihrer Verwandtschaft mit den Mucopolysacchariden der Bindegewebe diese kompetitiv aus ihren Eiweißverbindungen verdrängen können (für die pathologische Verkalkung werden Glucosaminoglycan-Proteinkomplexe und der Zustand an den Oberflächen kollagener Fibrillen verantwortlich gemacht).

2.23 Verbindung Sp.a. - HL-A

Wie aber bereits beschrieben, spricht vieles dafür, daß sowohl die Fähigkeit, eine bestimmte determinante Gruppe zu erkennen, als auch die Fähigkeit, auf eine determinante

¹⁾ Antigen können auch lösliche Kollagene sein, deren Antikörper auch an der Oberfläche nicht löslicher Kollagenfibrillen - nicht aber an reticuläre und elastische Fasern - gebunden werden.

Gruppe, die an ein bestimmtes Trägermolekül gebunden ist, zu antworten, genetisch kontrolliert ist. Etliche Untersuchungen haben statistisch signifikante Beziehungen zwischen Eltern und Nachkommen in dieser Möglichkeit, jedoch kein segregatives Vererbungsmuster nach MENDEL ergeben (nach HUMPHREY, 49).

Nach LEVINE (56) existieren tatsächlich (auch beim Menschen) "Immunantwortgene", die über relativ unübersichtlich vererbte Histokompatibilitätsloci¹⁾ kontrolliert werden.

Spielen also in der Pathogenese der Sp.a. vergleichbare Erbmechanismen und ähnliche immunologische Prozesse wie die oben dargestellten eine Rolle, dann müßten sich Veränderungen in der HL-A-Konstellation und Verbindungen zwischen bestimmten HL-A-Antigenen und der Krankheitsdisposition in entsprechenden Familien zeigen; nach BENACERRAF u.a. (38) (die in Tierversuchen die Beziehung zwischen "immune response genes" und der "histocompatibility specificity" aufgezeigt hatten) hat die HL-A-Typisierung einen "beträchtlichen Wert für die Vorhersage der immunologischen Kapazität".

2.24 Krankheitsrealisatoren

Daß es auf einer genetisch disponierenden HL-A-Grundlage allein zum Krankheitsausbruch kommt, ist, wie die meisten diesbezüglichen Untersuchungen gezeigt haben, unwahrscheinlich. Es bedarf dazu auch exogener Faktoren.

¹⁾ Wenn man von einem HL-A-Genotypus spreche, so gab AMOS (37) zu bedenken, müsse man immer gewärtigen, daß dieser nur von einer phänotypischen Expression abgeleitet sei.

Bei der Sp.a. wird die Bedeutung von Krankheitsrealisatoren auf einer genetischen Grundlage seit langem diskutiert.

CLAUSSEN und KOBER 1938 (6): "Daß es bei den konstitutionell Disponierten ... zu einem kritischen Einbruch in ihrer Abwehr kommt und wann er innerhalb des disponierten Altersbereiches früher oder später erfolgt, ist merklich abhängig von äußeren Einflüssen".

Für SCHULZ (31) sind äußere Einwirkungen (wie psychische Belastungen, Traumata und Infektionen) "vielleicht auch Provokationsmöglichkeiten".

WURM (34) verglich die Rolle eines fokalen Infektes als Ursache des entzündlichen Prozesses (der eine Öffnung der morphogenetisch gesetzten Grenzen der Ossifikation zur Folge habe) "mit derjenigen eines Funkens, der eine präparierte Brandmasse in eine schwelende Glut versetzt".

Nach der aufgeführten Hypothese JÜRGENSENS (14) bedarf es peristatischer Faktoren, um "die Gene gewissermaßen über die Schwelle in das Terrain ihrer spezifischen Wirksamkeit zu heben".

2.3 BEZIEHUNGEN ZU BENACHBARTEN PROBLEMEN

2.31 Nebenerscheinungen bei der Sp.a.

Nach wie vor ist in der literarischen Diskussion der Sp.a. umstritten, ob Infektionen und Entzündungserscheinungen als ursächliche, auslösende oder auch nur als symptomatische Momente angesehen werden sollen. Die oftmals als Frühsymptom angesehene Iritis (Häufigkeitswerte nach SCHULZ (31) zwischen 3 und 50 %) z.B. könnte nach JÜRGENSEN (14) ebenso in einem größeren immunpathologischen Rahmen gesehen werden; er zitiert für diese Gedanken nämlich einige Autoren, die eine Serumsubstanz nachwiesen, für deren Entstehung das Vorliegen einer besonders gear teten Reaktionsweise des Organismus verantwortlich gemacht werden könnte.

Für das Zusammentreffen von Sp.a. mit Magen-Darm-Erkrankungen fand SCHULZ keine einleuchtende Erklärung, vermutete aber eine Schuld in dem teilweise erheblichen Medikamentenkonsum der Kranken. Die Sp.a. kann nach ENDERLIN (27) der klinischen Manifestation einer Darmaffektion (wie Colitis ulcerosa oder Enteritis regionalis) um Jahre vorausgehen oder nachfolgen; die Aktivität der Sp.a. gehe derjenigen der Darmerkrankung in der Mehrzahl der Fälle nicht parallel.

Die häufig vermerkten chronischen Infektionen des Urogenitaltraktes bringen BOYLE und BUCHANAN (5) mit den mechanisch-funktionellen Folgen der Wirbelsäulenversteifung in Zusammenhang.

Vielleicht könnten intensiviert Untersuchungen immunologischer Probleme, wie z.B. HL-A-Typisierungen bei der Sp.a. diesen "Nebenerscheinungen" den richtigen Stellenwert zuordnen.

2.32 Abgrenzung der Sp.a.

Obwohl die Sp.a. innerhalb des rheumatischen Formenkreises (nach SCHOEN, 30) den entzündlichen Gelenkerkrankungen zugeordnet wird und etliche Parallelerscheinungen diese Einordnung erlauben, gilt sie heute eher als eigenständige Krankheit.

Vor allem die Beziehungen zur primär chronischen Polyarthritis (PcP) sind, - wie angedeutet - immer wieder erörtert worden. Viele Autoren sahen wie DE BLECOURT (9) und CLAUSSEN und KOBER (6) den "inneren Zusammenhang in einer allgemeinen rheumatischen Disposition".

Die Ansicht, daß die beiden Krankheiten jedoch "keine Variationen derselben Wesenseinheit" sind, unterstützte auch DE BLECOURT aufgrund genetischer Unterschiede; nach KARTEN und Mitarbeitern (16) hat der bei der Sp.a. so wichtige erbliche Faktor keine echte Beziehung zur rheumatoiden Arthritis.

Periphere Arthritiden sind nach SCHILLING (25) bei der Sp.a. "keine Komplikation oder andere Krankheiten, sondern häufiger Bestandteil des Leidens".

KRIEGL und Mitarbeiter (19) weisen auf die gegenüber der PcP meist negativen serologischen Befunde, GOTSCH und OTT (28) auf die normale Häufigkeit des Rheumafaktors hin.

BOYLE und BUCHANAN (5) fassen schließlich die Unterschiede zusammen: Die PcP ist sehr viel häufiger bei Frauen, die Sp.a. bei Männern; bei der PcP finden sich überwiegend: Befall der peripheren Gelenke, Rheumafaktor und Rheumaknoten, bei der Sp.a. umgekehrt: spinaler Befall, bilaterale Sacroiliitis, Iritis und Herzkomplikationen. Eine noch eindeutigere Abgrenzung, auch gegenüber anderen ähnlichen Krankheitsbildern, erlaubt vielleicht wiederum die Histokompatibilitätsaustestung. Wie angeführt, fanden SEIGNALET u.a. (66), LIES u.a. (57) bei der PcP und bei der Sarkoidose (siehe auch JÜRGENSEN, 15) keine Besonderheiten der HL-A-Konstellation.

2.4 LITERATUR ZUR METHODIK

2.41 HL-A: Technik und Statistik

Im Hinblick auf die praktische Anwendung des HL-A-Systems scheint im Augenblick die serologische Typisierung der Leukozyten die erfolgversprechendste Methode zu sein. Um beispielsweise die Verträglichkeit von Transplantaten abzuschätzen, werden bei der Ausführung des Testes sowohl Spender- als auch Empfängerzellen möglichst vielen verschiedenen Seren mit entsprechenden Antikörpern ausgesetzt; kommt es zu ähnlichen zytotoxischen Effekten, so kann man eine ähnliche antigenische Struktur annehmen. Durch Kreuzabsorption kann man monospezifische Antiseren herstellen, die die Fähigkeit haben, ein einzelnes Leukozytenantigen zu erkennen (nach HUMPHREY, 49).

Die Antiseren stammen häufig von Frauen, die im Verlauf einer Schwangerschaft gegen die inkompatiblen fetalen Zellen immunisiert werden, zum Teil auch von immunisierten Freiwilligen oder von Patienten, die Transplantate abgestoßen haben (nach JEANNET, 50).

Die früher verwendeten Agglutinations- oder Komplementbindungstechniken sind gegenüber der Lymphozytotoxizitätstechnik in den Hintergrund getreten; die weitestverbreitete Form dürfte die Mikrotechnik nach TERASAKI (69) sein. Um allerdings akkurat vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, müßten die Typisierungen (nach FEINGOLD, 42) mit denselben Seren, mit derselben Spezifität und zur selben Zeit durchgeführt werden. AMOS (37) bemängelt die vielen Umstände und Schwierigkeiten bei der Gewinnung von mono-

spezifischen Seren und die Abhängigkeit des Ergebnisses von der Dosierung und den artifiziellen Einflüssen auf das Indikatorsystem; die Definition eines Antigens sei also wesentlich von der Technik abhängig. LIES (57) kritisiert die sich daraus ergebende weite Streuung der Richtwerte der vierten Histokompatibilitätsarbeitskonferenz (1970); die "Workshop"-Daten (68) basierten außerdem auf einer ethnischen (Kaukasier und Orientalen) und geographischen (europäische und amerikanische Kaukasier) Mixtur.

ALBERT (35) u.a. haben sich darum bemüht, die Antigenunterschiede in verschiedenen ethnischen Gruppen aufzuzeigen; die teilweise erheblichen Phänotyp-Differenzen korrelieren mit Unterschieden in der Frequenz der Haplotypen. Die Autoren glauben aufgrund ihrer Beobachtungen, daß eine Population in den Begriffen des HL-A-Systems sehr viel adäquater durch das Muster der Haplotypfrequenzen charakterisiert werden könnte als durch die Genfrequenzen allein; Schwierigkeiten ergäben sich aus der Tatsache, daß die Haplotypfrequenzen von den Phänotypdaten (einer Zufallspopulation mit 2×2 Tabellen) ausgehend kalkuliert werden müßten.

Für diese Haplotypen ergibt sich ein Bindungsungleichgewicht ("desequilibrium"-Parameter oder Delta-(D)-Wert), das als die Differenz zwischen der beobachteten und der erwarteten Haplotyphäufigkeit definiert wird; positive "Deltas" sind in der kaukasischen Population z.B. HL-A 1 - 8 und 3 - 7, bei Negern noch W 28 - W 27.

ALBERT u.a., SVEJGAARD u.a. (67) und MORRIS u.a. (68) geben zur Bestimmung der Genfrequenz und der Delta-Werte einfache Formeln an, die später aufgeführt werden sollen.

2.42 Spa.-Studium

Um mit den Genfrequenzen in einer Population übereinzustimmen, ist es in der Erbforschung nötig, wie HERSH u.a. (13) meinen, Stammbäume und statistische Tests zu erstellen. Das sei bei der Sp.a. besonders wegen der oft eingeschränkten Durchschlagskraft des Gens schwierig. Nach CLAUSSEN und KOBER (6) geht es aber in der Familienforschung "nicht so sehr um die Häufigkeit des wohlabgegrenzten fertigen "Merkmals" Krankheit, als um die erblichen Wurzeln des Erkrankens und um den Boden, den die Lebensbedingungen dafür abgeben".

Auch die Fixierung verschiedener phäno-genetischer Konstitutionstypen spielt nach BÖNI und HAUPTMANN (4) in der Erblichkeitsforschung eine Rolle; diese leiteten nämlich, würden sie von einer oder mehreren Noxen betroffen, ihre vorbestimmte Bahnung in eine bestimmte pathologische Richtung.

JÜRGENSEN (15) meinte 1965, daß für seine Konzeption eines multifaktoriellen Systems (mit multipler Allelie) auch eine statistisch zu sichernde Prävalenz einer Blutgruppe sprechen könnte.

Nach DE BLECOURT (9) müßten in die moderne Rheuma-Erblichkeitsforschung genetische, serologische, sozialmedizinische und statistische Elemente aufgenommen werden. Erst statistische Studien bei einer genügenden Anzahl von Fällen könnten nach STECHER und AUSENBACHS (32) Aufschluß darüber geben, ob die Krankheit dominant oder rezessiv, erblich oder geschlechtsgebunden (oder -beeinflusst) ist und warum und wie der Erbfaktor durchschlage.

2.5 DEFINITION DER ARBEIT

Aufgabenbereich

Die Hauptaufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, Beziehungen zwischen der Sp.a. und dem HL-A-System zu prüfen; daneben sollen anhand einiger Familienuntersuchungen Fragen der Erbllichkeit angesprochen werden. Weiter soll nach Dispositions- und Realisationsfaktoren gesucht werden. Unter ätiologischen Gesichtspunkten sollen Zusammenhänge erörtert werden.

Eigene Untersuchungen

Dazu soll eine größere Anzahl von Sp.a.-Patienten untersucht werden; neben den HL-A-Typen sollen Krankheitsaktivität, Befall, konstitutionelle, disponierende und auslösende Faktoren und anamnestische Besonderheiten festgestellt werden. Erbliche Einflüsse sollen erfragt und - soweit möglich - durch die Typisierung Verwandter belegt werden.

Literaturvergleich und Diskussion

Die zusammengestellten Literaturangaben der Sp.a.- und HL-A-Forschung sollen in Beziehung zu den eigenen Ergebnissen gesetzt und erörtert werden.

Die Relevanz der getesteten Komponenten soll unter besonderer Berücksichtigung von HL-A-Abweichungen (bei Sp.a.-Kranken im Vergleich mit einer ethnisch ähnlichen, gesunden Population) diskutiert werden; im Fall signifikanter Unterschiede sollen ätiologisch-hypothetische Überlegungen folgen.

3. MATERIAL UND METHODIK

3.1 PATIENTEN

3.11 Anzahl, Herkunft, Auswahl, Alter, Geschlecht

Im Labor der Kinderpoliklinik der Universität München wurden in 8 Monaten (Oktober 1972 bis Mai 1973) die HL-A-Antigene und (routinemäßig) die Blutgruppen von insgesamt 138 an Sp.a. erkrankten Patienten untersucht.

105 Sp.a.-Patienten wurden von der Rheumaambulanz der Poliklinik erfaßt; Seren von 8 Patienten stammten aus dem Rheumazentrum Bad Abbach (Leiter: Prof. Dr. MATHIES), 20 Seren aus dem Sanatorium Wendelstein/Bad Aibling (Leiter: Prof. Dr. POHL), 5 Patienten wurden uns freundlicherweise von Frau Dr. EICHER vom RIEDER-Institut der II. Medizinischen Universitäts-Klinik zugesandt.

130 Patienten waren kaukasischer Abstammung; der Großteil war im Raum München wohnhaft. 8 Patienten waren Ausländer (5 aus Griechenland, 3 aus der Türkei).

Da sich hinsichtlich der HL-A-Konstellation innerhalb der kaukasischen Population bisher keine substantiellen Unterschiede ergeben haben, wurden die deutschstämmigen Patienten in einer Gruppe zusammengefaßt; die aus anderen Ländern stammenden Patienten wurden, um aus deutlichen HL-A-Differenzen (nach ALBERT u.a., 35) resultierende Verzerrungen des Ergebnisses zu vermeiden, gesondert registriert.

2.5 DEFINITION DER ARBEIT

Aufgabenbereich

Die Hauptaufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, Beziehungen zwischen der Sp.a. und dem HL-A-System zu prüfen; daneben sollen anhand einiger Familienuntersuchungen Fragen der Erbllichkeit angesprochen werden. Weiter soll nach Dispositions- und Realisationsfaktoren gesucht werden. Unter ätiologischen Gesichtspunkten sollen Zusammenhänge erörtert werden.

Eigene Untersuchungen

Dazu soll eine größere Anzahl von Sp.a.-Patienten untersucht werden; neben den HL-A-Typen sollen Krankheitsaktivität, Befall, konstitutionelle, disponierende und auslösende Faktoren und anamnestische Besonderheiten festgestellt werden. Erbliche Einflüsse sollen erfragt und - soweit möglich - durch die Typisierung Verwandter belegt werden.

Literaturvergleich und Diskussion

Die zusammengestellten Literaturangaben der Sp.a.- und HL-A-Forschung sollen in Beziehung zu den eigenen Ergebnissen gesetzt und erörtert werden.

Die Relevanz der getesteten Komponenten soll unter besonderer Berücksichtigung von HL-A-Abweichungen (bei Sp.a.-Kranken im Vergleich mit einer ethnisch ähnlichen, gesunden Population) diskutiert werden; im Fall signifikanter Unterschiede sollen ätiologisch-hypothetische Überlegungen folgen.

3. MATERIAL UND METHODIK

3.1 PATIENTEN

3.11 Anzahl, Herkunft, Auswahl, Alter, Geschlecht

Im Labor der Kinderpoliklinik der Universität München wurden in 8 Monaten (Oktober 1972 bis Mai 1973) die HL-A-Antigene und (routinemäßig) die Blutgruppen von insgesamt 138 an Sp.a. erkrankten Patienten untersucht.

105 Sp.a.-Patienten wurden von der Rheumaambulanz der Poliklinik erfaßt; Seren von 8 Patienten stammten aus dem Rheumazentrum Bad Abbach (Leiter: Prof. Dr. MATHIES), 20 Seren aus dem Sanatorium Wendelstein/Bad Aibling (Leiter: Prof. Dr. POHL), 5 Patienten wurden uns freundlicherweise von Frau Dr. EICHER vom RIEDER-Institut der II. Medizinischen Universitäts-Klinik zugesandt.

130 Patienten waren kaukasischer Abstammung; der Großteil war im Raum München wohnhaft. 8 Patienten waren Ausländer (5 aus Griechenland, 3 aus der Türkei).

Da sich hinsichtlich der HL-A-Konstellation innerhalb der kaukasischen Population bisher keine substantiellen Unterschiede ergeben haben, wurden die deutschstämmigen Patienten in einer Gruppe zusammengefaßt; die aus anderen Ländern stammenden Patienten wurden, um aus deutlichen HL-A-Differenzen (nach ALBERT u.a., 35) resultierende Verzerrungen des Ergebnisses zu vermeiden, gesondert registriert.

Nicht in unsere HL-A-Statistik wurden außerdem aufgenommen:

1. - 6 mit den Patienten verwandte Sp.a.-Kranke,
2. - 4 nicht sicher diagnostizierte oder abortive Sp.a.-Fälle,
3. - die ersten 20 Patienten unserer Testreihe, für deren Typisierung kein ausreichend spezifisches Antiserum für HL-A 27 zur Verfügung stand.

Eine Übersicht über Alter und Geschlecht der verbleibenden 100 Patienten gibt die folgende Tabelle:

Alter in Jahren	Gesamtzahl	Männlich	Weiblich
11 - 15	1	1	-
16 - 20	1	1	-
21 - 25	9	8	1
26 - 30	12	9	3
31 - 35	35	29	6
36 - 40	11	11	-
41 - 45	15	14	1
46 - 50	5	4	1
51 - 55	2	1	1
56 - 60	6	6	-
61 - 65	3	3	-
Total:	100	87	13

3.12 Familienangehörige

Insgesamt 41 Verwandte ersten Grades von 21 von uns erfaßten, befragten und typisierten Sp.a.-Kranken wurden auf ihre HL-A-Antigene und zum Teil auch auf Sp.a.-Symptome hin untersucht.

Die Verwandtschaftsverhältnisse gibt kurz folgende Tabelle wieder:

Väter von	Mütter von	Söhne von	Töchter von	Brüder von	Schwestern von
H.Ke.	H.Ke.	G.A.		G.L.(2)	G.L.
		G.P.	G.P.	G.F.(2)	
H.Ku.	H.Ku.			H.Ku.(2)	
C.S.	C.S.				
W.R.	W.R.			W.R.	W.R.(4)
	M.S.			G.We.	
			E.H.		
			G.Wi.		
					H.R.
		B.G.		B.G.	
		W.B.	W.B.		
		J.R.			
		G.S.			
		E.E.			
		M.S.(3)			
		E.K.			
		W.C.			
		J.B.			

3.13 Aufzeichnungen

Von 75 der insgesamt 100 Patienten konnten in der Rheumaambulanz kurz Status und Anamnese in Form des nachstehenden Protokolls registriert werden.

Neben der Protokollierung der Krankheitsdauer, des Aktivitätsgrades und des Befallsausmaßes (Werte s.S.49) wurde besonderer Wert auf die Feststellung der Erblichkeit, d.h. von Mehrerkrankungen in einer Familie gelegt. Bis auf einige wenige Fälle von in der Rheumaambulanz diagnostizierten Zweiterkrankungen mußten wir uns dabei auf die Angaben der Patienten stützen; Verdachtsdiagnosen und definitive Fälle werden deshalb gesondert aufgeführt. Auch die Frage nach anderen Rheumaerkrankungen in der Familie schien uns von Belang.

Weitere Hinweise erhofften wir uns durch die intensive Suche nach disponierenden, bzw. krankheitsrealisierenden Faktoren (allg. psychischen oder physischen Belastungen, Umwelteinflüssen, Traumata, Infektionen); wir wollten ergründen, ob auf einer allgemeineren genetischen Grundlage die Sp.a. durch außergewöhnliche, die Physis des Patienten irritierende Ereignisse ausgelöst werden könnte oder ob z.B. infektiöse oder entzündliche Krankheiten den Boden für die Sp.a. vervollständigen könnten.

In diesem Rahmen versuchten wir auch grob den Konstitutionstyp der Patienten (nach der bekannten KRETSCHMERschen Konstitutionslehre, 18) zu skizzieren.

Soweit den Patienten erinnerlich oder bekannt, verzeichneten wir auch Begleiterkrankungen und -symptome wie Iritis, Conjunktivitis, Gicht, Enteritiden, allgemeine

Spondylitis ankylosans und Lymphozytenantigene
Anamnestische Anmerkungen

Berichterstatter:

Patient:

Krankheitsdauer:.....

Krankheitsaktivität: aktiv - mäßig akt. - gering akt. -
inakt. (Unterstreichen)

WS-Beteiligung:..... (+ oder -)

Periphere Beteiligung:..... (+ oder -)

Heredität:

väterlicher. ♂ ♀
Großeltern

mütterlicher. ♂ ♀

Eltern ♂ ♀

Kinder ♂ ♂ ♂ ♀ ♀ ♀

(Spondylitis ank.: ☐)

Lebend u. gesund: ☐

Verstorben: +

Erreichbar: rot

Nicht erreichbar: grün)

Andere Verwandte

Adressen einzubestellender Verwandter:

Bemerkungen:

Evtl. auslösende Faktoren:

Konstitutionstyp:

HLA-A:

Blutgruppe:

Infektionskrankheiten usw., ohne diesen allerdings einen bestimmten Stellenwert zuzuordnen.

3.14 Vergleichswerte

Der von uns typisierten deutschen Patientengruppe stellen wir eine Population gesunder, nicht untereinander verwandter "Kaukasier" aus München gegenüber, die als Mitglieder einer modernen, durchmischten städtischen Industriegesellschaft einen Durchschnitt repräsentieren dürften (ALBERT u.a., 35). Da die kleine Gruppe der ausländischen Patienten aus zwei benachbarten östlichen Ländern Europas stammt, dürfte eine ebenfalls von ALBERT u.a. getestete gesunde türkische Population ethnisch vertretbare HL-A-Vergleichswerte liefern. Anhaltspunkte für die Signifikanz der gefundenen Hereditäts-, Konstitutions- und Dispositionswerte und sonstiger Faktoren sollen die aufgeführten Daten der Literatur bieten.

3.2 LABOR

3.21 Technik der HL-A-Typisierung

Die HL-A-Antigene der Sp.a.-Kranken wurden mit einer modifizierten Mikro-Lymphozytotoxizitäts-Methode (die auf der bekannten TERASAKI-Technik, 39, basiert) getestet.

Die Lymphozytensuspension des zu testenden Patientenserums wird dabei in jeweils verschiedene, Antiseren und Kaninchenkomplement enthaltende Löcher einer Mikrottestplatte gegeben. Nach einer Inkubationszeit werden Reaktionen unter dem Phasenkontrastmikroskop sichtbar; aus der Prozentzahl der zerstörten Zellen errechnet sich das positive oder negative Ergebnis für je ein Antiserum und damit ein bestimmtes Antigen.

3.22 Antiseren, Antigene, Rechnungsarten

Für die Typisierungen wurden laboreigene Antiseren (Kinder-Poliklinik der Universität München) verwendet.

Folgende 25 Antigene wurden getestet:

HL-A 1, 2, 3, 9, 10, 11; W 28¹⁾ = HL-A 28 = Te 40;
Te 63 = W 29 = W 19,1; Te 66 = W 31 = W 19,4 und Te 59 =
W 32 = W 19,6 im ersten HL-A-Locus und HL-A 5, 7, 8, 12,
13, W 5 = Te 50; W 10 = Te 60; W 14 = HL-A 14 = Te 54;
W 15 = Te 55; W 16 = Te 64; W 17 = Te 57; W 18 = Te 58;
W 21 = Te 61; W 22 = Te 51 und schließlich W 27 = HL-A 27
= Te 52 im zweiten Locus.

¹⁾ andere (häufig verwendete) Nomenklatur

Für die Schätzung der Gen-Frequenzen wurde folgende einfache Formel verwendet:

$$g = 1 - \sqrt{1 - f},$$

wo f = Phänotyp-Frequenz.

Die Signifikanz der Test-Ergebnisse (im Vergleich mit einer Münchner Kontrollgruppe) errechneten wir mit dem sog. Standard- χ^2 -Test:

$$\chi^2 = \frac{(a \cdot d - bc - \frac{N}{2})^2}{(a + b)(a + c)(d + b)(d + c)}, \text{ wo}$$

		Patienten	Kontrolle
Antigen	+	a	c
	-	b	d

Die Haplotyp-Frequenzen wurden mit Hilfe sog. Zweimal-zwei-Tabellen ermittelt. Jeweils ein Antigen des ersten Locus wurde gegen sämtliche Gene des zweiten Locus aufgetragen; dabei wurde gezählt,

1. - wie oft dieses Gen des ersten mit jeweils einem Gen des zweiten Locus assoziiert war,

2. - wie oft es ohne ein solches vorkam,
3. - umgekehrt, wie häufig die einzelnen Gene des zweiten ohne das betreffende Gen des ersten Locus waren und schließlich
4. - wie oft die betreffenden Gene des ersten und zweiten Locus nicht verbunden waren.

Die sog. D-Werte (Delta-Werte, Disequilibrium-Parameter oder gametische Assoziationen) nach MIKEY (Joint Report, 1970) werden nach folgender Formel berechnet:

$$D = h - G x \cdot G y ,$$

wo h = die beobachtete Häufigkeit des Haplotypen xy und $G x \text{ mal } G y$ = die erwartete Häufigkeit des Haplotypen x und y (kalkuliert aus der Genfrequenz von x und y innerhalb der getesteten Population).

3.3 SCHWIERIGKEITEN

Im Laufe unserer Untersuchungen ergab sich eine Reihe von Schwierigkeiten.

Die Aufgliederung und Einordnung der für das Thema wesentlichen Literatur ist diffizil; sowohl über die Ätiologie der Sp.a. als auch die Relevanz der HL-A-Forschungsergebnisse gehen die Meinungen weit auseinander. Standardwerke sind selten, klare Anhaltspunkte fehlen.

Die Einbestellung und Untersuchung einer genügenden Anzahl von Patienten bereitete viel Mühe und Zeit; etliche Patienten, die früher einmal die Rheumaambulanz frequentiert hatten, waren verzogen oder beantworteten unsere briefliche Anfrage nicht. Beinahe unmöglich aber war es, die für die Erblichkeitsfrage erforderliche Zahl von Familienmitgliedern zu erfassen; das Interesse war (wohl, weil die Untersuchung wenig aufschlußreich zu werden versprach) gering. Hinzu kommt, daß sich etliche Sp.a.-Kranke mit der scheinbaren Schicksalhaftigkeit ihrer Krankheit abgefunden haben und der vielen Auskultationen überdrüssig sind.

Da Quantität (Signifikanz von HL-A-Abweichungen) vor Intensität (Erblichkeit, Umweltfaktoren) ging, mußten wir unsere Auswertung vielfach auf die oft ungenauen Angaben der Patienten stützen; darüber hinaus war eine Protokollierung in einer Anzahl von Fällen überhaupt nicht möglich. Rückschlüsse auf Erblichkeit und ätiologische Zusammenhänge können deshalb nur hypothetischen Wert erlangen.

Schwierigkeiten (wie im Literaturteil dieser Arbeit angedeutet) bereitete auch die Serologie. Nachdem sich die Signifikanz - um dies vorwegzunehmen - der HL-A 27 - Frequenz herausgestellt hatte, überprüften wir die Spezifität der entsprechenden Antiseren; dabei stellte sich heraus, daß über einen langen Zeitraum nur ein wenig monospezifisches Test-Serum zur Verfügung stand. Eine Nachtestung und Neueinbestellung war damit unumgänglich geworden (wenn auch quantitativ so wenig erfolgreich, daß wir die ersten 20 Typisierungen eliminieren mußten). Es zeigte sich, daß unsere Vermutung richtig war und die mit einem neuen spezifischeren Antiserum getesteten Verdachtsfälle alle das Antigen HL-A-27 ergaben. Eine über unser Ergebnis hinausgehende Frequenz ist somit wahrscheinlich, wenn auch nicht bewiesen.

4. EIGENE UNTERSUCHUNGEN UND

ERGEBNISSE

4.1 KRANKHEITSBEGINN UND -AKTIVITÄT, GELENKBETEILIGUNG

Aus der Protokollierung der Krankheitsdauer bei 75 Patienten errechneten wir das Alter zu Beginn der Erkrankung (wobei dieser allerdings von den Patienten sehr unterschiedlich definiert wurde):

Alter zu Beginn der Erkrankung in Jahren	Anzahl	Männlich	Weiblich
10 - 19	10	8	2
20 - 29	40	34	6
30 - 39	19	16	3
40 - 49	4	4	-
50 - 59	1	1	-
60 - 70	1	1	-
Total	75	64	11

In einem aktiven Stadium mit allen klinischen Zeichen, die starke individuelle Beschwerden verursachten, befand sich der Krankheitsprozeß zum Zeitpunkt der Untersuchung bei 34 Patienten; mäßig aktiv war die Sp.a. in 25, gering aktiv in 13 Fällen. Beschwerdefrei trotz eindeutiger Diagnose waren 2 Patienten.

Eine periphere Gelenkbeteiligung (ab Hüft- und Schultergelenken) fand sich bei 33 Patienten.

4.2 HL-A-TYPISIERUNGEN

4.21 Phänotyp- und Genfrequenzen, Signifikanzen

Die HL-A-Phänotyp- und Genfrequenzen der deutschen Sp.a.-Patienten und der von Dr. ALBERT (35) getesteten gesunden Münchner Population (als Vergleich) sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Gesunde Münchner Population, N = 462			Sp.a.-Patienten N = 100	
	Phänotyp- Frequenz	Gen- Frequenz	Phänotyp- Frequenz	Gen- Frequenz
HL-A 1	0,27	0,144	0,17	0,089
2	0,45	0,260	0,61	0,375
3	0,29	0,156	0,29	0,157
9	0,17	0,091	0,29	0,157
10	0,12	0,059	0,13	0,067
11	0,12	0,063	0,05	0,025
28	0,08	0,039	0,06	0,030
W 29	0,07	0,033	0,05	0,025
W 31	0,04	0,021	0,01	0,005
W 32	0,03	0,016	0,06	0,030
BlankI	---	0,083	---	0,030
HL-A 5	0,13	0,068	0,09	0,047
7	0,28	0,152	0,21	0,111
8	0,19	0,100	0,09	0,047
12	0,24	0,122	0,11	0,057
13	0,08	0,040	0,06	0,030
W 5	0,15	0,080	0,11	0,057
W 10	0,14	0,071	0,09	0,047
14	0,03	0,017	0,08	0,040
W 15	0,12	0,063	0,07	0,035
17	0,08	0,039	0,05	0,025
W 18	0,08	0,042	0,04	0,020
W 22	0,03	0,016	0,01	0,005
27	0,07	0,037	0,80	0,4251)
W 16	0,03	0,017	0,04	0,020
W 21	0,05	0,025	0,02	0,010
BlankII	---	0,111	---	0,024

Sowohl die auf den ersten Blick gegenüber der Vergleichsgruppe auffällige Erhöhung der Phänotypfrequenz von HL-A 2 wie auch die Verminderung der Antigene HL-A 8 und 12 der 100 Sp.a.-Patienten erweist sich im χ^2 -Test als relativ unbedeutend:

$$\chi^2 \text{ HL-A 2} = 7,34 \rightarrow p^2) = 0,125 \text{ (nicht signifikant)}$$

$$\chi^2 \text{ HL-A 8} = 6,58 \rightarrow p = 0,250 \text{ (nicht signifikant)}$$

$$\chi^2 \text{ HL-A 12} = 8,41 \rightarrow p = 0,125 \text{ (nicht signifikant).}$$

Dagegen ist die Diskrepanz zwischen den Phänotypfrequenzen von HL-A 27 in der Gruppe der Sp.a.-Patienten und der Münchner Population hochsignifikant:

$$\chi^2 \text{ HL-A 27} = 272,5 \text{ (entspricht mehr als 200 Freiheitsgraden! } p \ll 0,0005).$$

Alle in der obenstehenden Tabelle registrierten 13 weiblichen Patienten hatten das Antigen HL-A 27.

1) (s.S.50)

Nachdem eine Nachprüfung der Verteilung des Antigens HL-A 27 in 75 Fällen Heterozygotie und in nur 5 Fällen Homozygotie ergeben hatte, mußten wir die Genfrequenz nach dieser Proportion neu kalkulieren; da dieses Verhältnis nämlich nicht der üblichen HARDY-WEINBERG-Verteilung (ca. 1/3 Homozygote) entspricht, hätte die Anwendung der Formel von S.45 einen zu hohen Wert ergeben.

2) "p-values": Werte aus der Tabelle ("Documenta GEIGY", 74) multipliziert mit 25 (Zahl der getesteten Antigene).

Ausländer:

4 von den 8 typisierten ausländischen Patienten hatten das Antigen HL-A 27 (türkische Vergleichspopulation: 4 %). Ansonsten bietet sich kein (bei dieser geringen Zahl) auffälliger Befund des HL-A-Musters an.

4.22 Haplotypfrequenzen

Die Haplotypfrequenzen (in %) der (inzwischen 135) Sp.a.-Patienten sind in der folgenden, in Zusammenarbeit mit Frau Dr. ROSENTHAL erstellten Tabelle aufgeführt. Die im Vergleich mit den Ergebnissen von Dr. ALBERT (35) (in Klammern) signifikant positiven oder negativen Abweichungen sind mit "+" oder "-" gekennzeichnet.

		HL-A							W	W	W	Blank	Total:
		1	2	3	9	10	11	28	29	31	32	I	
HL-A	5	7 +(1)	15	9	5	2	0	0	0	0	6	10	54
	7	5	39	38 -(64)	9 -(20)	2	6	4	0	0	15	11	129
	8	14 -(78)	1	3	0	3	0	0	2	0	2	3	28
	12	4	10 -(58)	9	13	2	0	4	4	0	4	5	55
	13	8	8	7	4	0	0	0	0	2	0	4	33
W	5	0	20	12	1	0	2	5	3	6	0	5	54
W	10	0	11 -(26)	5	7	3	3	3	3	0	0	6	41
	14	0	2	6 +(1)	12 +(2)	1	3	3	0	0	3	8	38
W	15	0 -(6)	4 -(22)	2 -(12)	4	0	7 +(1)	0	0	3	3	0	23

Fortsetzung der Tabelle:

	HL-A							W	W	W Blank		Total:	
	1	2	3	9	10	11	28	29	31	32	I		
	17	2	4	3	6	3	1	0	0	1	0	2	22
		-(17)											
W	18	2	6	3	3	4	0	0	0	0	0	0	18
W	22	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	0	4
	27	40	236	43	59	23	6	9	4	1	6	13	440
		+(5)+(10)+(3)+(6)+(1)+(1)+(1)											
W	16	2	2	0	3	6	0	0	0	0	0	2	15
W	21	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	4
BlankII		2	5	16	5	0	3	1	2	4	0	4	42
		-(29)											
		-(33)											
Total		86	363	156	131	49	31	29	24	17	41	73	1000

4.3 ERBLICHKEITSUNTERSUCHUNGEN

4.31 Rheumaerkrankungen in der Familie

Sichere Sp.a.-Zweiterkrankungen:

Folgende definitive Zweiterkrankungen (sicher diagnostizierte Sp.a.-Fälle) in den Familien der 75 protokollierten Sp.a.-Kranken wurden festgestellt:

An Sp.a. leiden

- 1 Vater des Patienten A.L.,
- 1 Mutter der Patientin M.S.,
- 1 Tochter der Patientin G.W.,
- 1 Sohn des Patienten E.E.,
- 1 Sohn der Patientin M.Sch.,
- je 1 Bruder der Patienten W.R., J.D., H.G. und der Patientinnen C.S. und B.G.,
- 2 Onkel (mütterlicherseits) der Patientin R.B.,
- 1 Großmutter (mütterlicherseits) des Patienten W.C.

6 von 10 protokollierten Patientinnen haben damit an Sp.a. erkrankte Verwandte.

Verdachtsdiagnosen:

Nach den Angaben der Sp.a.-Patienten haben oder hatten die gleichen Krankheitserscheinungen und -symptome in der Familie, ohne daß ärztlicherseits eine sichere Diagnose gestellt worden wäre:

- Je 1 Mutter der Patienten S.S. und L.L.,
- 1 Sohn der Patientin G.W.,
- je 1 Tante (jeweils väterlicherseits) der Patienten
L.A., L.L. und J.W.,
- 1 Großmutter (mütterlicherseits) des Patienten J.S.

Engerer Wohnbereich:

Keiner der Ehepartner oder Bekannten des engeren Wohnbereichs Sp.a.-Kranker hatte die Krankheit entwickelt.

PcP:

An diagnostizierter primär chronischer Polyarthritits leiden oder litten folgende Verwandte der Sp.a.-Kranken:

- je 1 Mutter der Patientinnen B.F. und R.R.,
- und 1 Tante (mütterlicherseits) des genannten Patienten
B.F.

"Rheumatische" Symptome, die auf eine PcP schließen lassen, hatten nach den Angaben der Patienten:

- 1 Vater des Patienten D.N.,
- je 1 Mutter der Patienten A.H., S.J., K.K., J.R.,
K.W. und
- je 1 Bruder der Patienten E.H., J.S. und A.H.

Gicht - Arthrosen:

Zwei Patienten berichteten, ihre Väter litten an Gicht; drei weitere Patienten gaben Arthrosen ihrer Mütter zu Protokoll.

4.32 HL-A-Antigene in den Familien; Korrelationen bei
Zweiterkrankungen

Alle unsere Patienten, in deren Familien Zweiterkrankungen definitiv festgestellt wurden, hatten das Antigen HL-A 27.

Auch die von uns typisierten Verwandten ersten Grades der Sp.a.-Kranken hatten häufig dieses Antigen.

Bei 12 von insgesamt 17 Angehörigen der ersten Filialgeneration 13 verschiedener Sp.a.-Kranker fand sich HL-A 27; in 3 von diesen Fällen waren die Kinder ebenfalls erkrankt:

Mutter G.W.: 2, 9, 27, 21

Tochter D.H.: 2, 10, 27, 16

Mutter M.Sch.: 9, 27, 14

Sohn Cl.Sch.: 2, 9, 27, 18

Vater E.E.: 2, 9, W 10, 27

Sohn W.E.: 2, 9, W 10, 27

(identisches Antigenmuster: Sohn mit 11 Jahren bereits erkrankt!)

Auch bei den Geschwistern der Kranken fand sich HL-A 27 gehäuft. Von 15 Geschwistern Sp.a.-Kranker hatten 7 dieses Antigen, von denen wiederum 3 ebenfalls an dieser Krankheit litten. Diese Fälle seien kurz vorgestellt:

Patient J.W.: 2, 5, 27

Bruder G.W.: 1, 2, 27, 17

Patientin B.G.: 2, 11, 27, W 15

Bruder K.M.: 1, 11, 27, W 5

Familie R.¹⁾:

Vater J.R.:

2 - W 10/10-14

=  /= 

Mutter M.R.:

1 - 8/11 - 27

=  /= 

Töchter: B.R.:   M.R.:   U.R.:   E.R.:  
 Söhne: W.R.:   x N.R.:   xx

Von 4 typisierten Vätern hatte 1, von 5 typisierten Müttern hatten 3 das Antigen HL-A 27; die Mutter einer Patientin hatte das gleiche Antigenmuster und ebenfalls Sp.a.:

M.S.: 3, 10, 5, 27; Mutter M.S.: 3, 10, 5, 27.

Von 7 (HL-A²⁷-typisierten) Verwandten ersten Grades weiblicher Sp.a.-Kranker hatten 4 ebenfalls die Krankheit; von 16 mit männlichen Patienten verwandten "27-ern" ersten Grades hatten dagegen nur 3 (Männer) Sp.a.

¹⁾ Bei der Typisierung dieser Familie fiel uns auf, daß der Bruder N.^x des Patienten W.R.^x dasselbe Antigenmuster hatte; die folgende Untersuchung ergab eindeutig die gleiche Erkrankung (bis dato hatte N.R. nichts von seiner Sp.a. gewußt!). Die Eltern und Schwestern der Patienten waren beschwerdefrei.

Von 11 weiblichen "27er-" Verwandten Sp.a.-Kranker hatten 2 die Krankheit entwickelt, von 12 männlichen Verwandten mit HL-A 27 dagegen 5.

4.4 DISPOSITIONS- UND/ODER REALISATIONSAKTOREN, BEGLEITERSCHINUNGEN

Unter unserem Patientengut begegneten wir am häufigsten dem rein leptosomen Typus (37 von 75).

Als leptosom-athletische Mischtypen klassifizierten wir 9 Kranke, als reine Athleten 8. Als athletisch-pyknisch waren nach ihrer äußeren Erscheinungsform 2, als eher pyknisch 17 Patienten einzuschätzen.

Eine etwa durch Dauer der Krankheit und Alter bedingte Abhängigkeit der Konstitutionsform (i.S. der Asthenisierung) konnten wir nicht bemerken.

Von den insgesamt 75 protokollierten Sp.a.-Patienten führten 30 ihre Krankheit auf allgemein physische Belastungen zurück; 3 sahen sie durch Klimawechsel, 6 durch die Belastungen beim Militär, 1 durch die im Beruf, 1 durch die beim Reiten verursacht. 3 Männer glaubten sie durch Kriegsverletzungen, 4 Frauen durch Geburten und 5 weitere Patienten durch Unfälle ausgelöst.

Schwierige psychische Situationen (2 x Prüfung, 1 x familiäre Schwierigkeiten, 3 x berufliche Schwierigkeiten) machten weitere 6 Patienten für ihre Krankheit verantwortlich.

Entzündliche Augenerkrankungen wie Iritiden und Conjunktividen (14 %) fanden wir als häufigste Begleiterkrankungen. Die Daten des ersten Auftretens wie die der Rezidive verteilen sich beinahe gleichmäßig über den gesamten Zeitraum der speziellen Anamnese. Ob die Iritis den geläufigen

Initialsymptomen der Sp.a. vorausging, folgte oder gar als eines von diesen anzusehen ist, ließ sich bei der geringen Zahl der Fälle nicht klären. Ähnliches gilt für andere registrierte Entzündungen: Einerseits hielten einige Patienten Affektionen wie Angina (1 x), Bronchitis (1 x), Scharlach (1 x) für ursächlich, andererseits wurden Prostatitis und Urethritis (1 x), Colitis, Gicht und Psoriasis (je 1 x) als Komplikation angesehen. Dreimal war ärztlicherseits eine PcP vor der Sp.a. diagnostiziert worden.

Hinsichtlich unserer anamnestischen Erhebungen waren keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe mit und der ohne HL-A 27 festzustellen.

4.5 BLUTGRUPPEN

Durchaus im Rahmen der Norm verteilten sich bei unseren Patienten die Blutgruppen:

Die Blutgruppe A hatten 35 % (41 bis 43 %¹⁾) unserer Patienten, B hatten 12 % (10 bis 12 %), AB 6 % (4 bis 5 %) und O schließlich 47 % (40 bis 45 %).

(Die Verschiebung zwischen der Gruppe mit A und der mit O darf innerhalb einer Population aus nur 100 Kranken nicht als statistisch signifikant angesehen werden.)

Auch innerhalb der Patientengruppe mit HL-A 27 (80 %) waren keine Besonderheiten festzustellen: 40 % hatten die Blutgruppe A, 14 % B, 6 % AB und 40 % O.

1) In Klammern stehen Vergleichswerte aus einer großen kaukasischen Population (aus GANONG: Med. Phys., S. 405, (43)).

5. DISKUSSION

5.1 SEROLOGISCHE BESONDERHEITEN

5.11 HL-A 27

Der auffälligste und bedeutendste Befund unserer Untersuchungen ist die Häufigkeit eines sonst relativ seltenen Antigens unter den Sp.a.-Kranken; die Tatsache, daß bei 80 % unserer Patienten (gegenüber 7 % der Kontrollpersonen) HL-A 27 typisiert werden konnte, legt den Gedanken an eine Verbindung dieses Antigens mit der Sp.a. nahe (zumal eine bessere Technik mit einiger Wahrscheinlichkeit eine noch höhere Rate ergeben hätte).

Eine ähnlich statistisch signifikante Korrelation zwischen einem bestimmten HL-A-Antigen und einer bestimmten Krankheit wurde unseres Wissens bisher in keiner anderen klinischen Studie festgestellt.

Die Wahrscheinlichkeit, daß jemand mit HL-A 27 an Sp.a. erkrankt, ist mehr als 11-mal so groß wie die, daß jemand ohne dieses Antigen die Krankheit entwickelt. Ebenso erhöht sich die Diagnosesicherheit bei Sp.a.-Verdachtsfällen um das 11-fache, wenn HL-A typisiert wird.

Prädispositions- und Risikofaktoren müssen jedoch auch in einer größeren Relation gesehen werden: Legt man die (häufig genannte) Morbiditätsrate von 0,1 % der Gesamtbevölkerung zugrunde, ergibt sich, daß immerhin fast 99 % der Menschen mit HL-A 27 nicht an Sp.a. erkranken.

5.12 HAPLOTYPEN

Die Haplotypen sind die eigentlichen Erbinheiten des HL-A-Systems; folgerichtig sollte eine Übermittlungs Sp.a.-beförderung nicht nur aufgrund der Typisierung des Antigens HL-A 27, sondern auch bei Trägern von bestimmten (dieses Antigen enthaltenden) Haplotypen feststellen lassen.

Zwar bedeutet nach unserer Tabelle (s.S.53) HL-A 27 ohne ein Gen des ersten Locus (- Blank I) auch eine Erhöhung der Krankheitsdisposition, aber die Träger der Haplotypen 2 - 27, 10 - 27 und 3 - 27 scheinen besonders gefährdet.

Positive oder negative Belege-Werte lassen sich jedoch erst dann als krankheitskorrelativitäts- oder populationsgenetisch definieren, wenn eine genügend große Zahl von Sp.a.-Patienten mit Familienmitgliedern typisiert ist.

5.13 Blutgruppen

Eine von KOMMSTAD (17) und JÜRGENSEN (14) postulierte Prävalenz einer Blutgruppe ließ sich aus den Bestimmungen innerhalb unseres Krankengutes nicht eruieren. Eine genetische Koppelung der Sp.a. an eine bestimmte Blutgruppe halten wir deshalb für unwahrscheinlich.

5.2 ERBLICHKEIT

5.21 Mehrerkrankungen

11 von 75 protokollierten Sp.a.-Patienten hatten jeweils einen Verwandten ersten Grades, der ebenfalls definitiv erkrankt war; zwei weitere Patienten hatten drei Verwandte zweiten Grades mit der gleichen Krankheit. Und wahrscheinlich kam die Krankheit in sieben weiteren Familien ein zweites Mal vor. Somit dürften sich etwa zum vierten Teil in den Familien unserer Probanden Zweiterkrankungen ergeben.

Nimmt man auch nur die sicher festgestellten Sekundärfälle als Grundlage, so rangiert unser Ergebnis im Vergleich mit den Angaben der Literatur in der obersten Gruppe. Mit intensiveren Untersuchungsmethoden würde sich wahrscheinlich auch in einer größeren Gruppe ein höherer Familienbefall registrieren lassen; denn sicher werden auch heute noch viel eher zu wenig als zu viele Sp.a.-Fälle diagnostiziert (zum Glück wächst bei den Patienten der Wille zur Mitarbeit in gleichem Maße, wie das Vertrauen in die Heilmethoden der modernen Medizin zunimmt und die Vorstellung von der Schicksalhaftigkeit dieser Krankheit revidiert wird).

In allen Fällen von verwandten Erst- und Zweiterkrankungen, die wir typisieren konnten, fand sich HL-A 27; daß 3 (immerhin 3!) von 12 Kindern, 1 von 4 Eltern und 3 von 7 Geschwistern mit diesem Antigen die Krankheit entwickelt hatten, daß noch dazu die Familienmitglieder ersten Grades, bei denen

ein absolut identisches Antigenmuster festgestellt wurde, ebenfalls erkrankt waren, bestärkt die Auffassung von der Erbllichkeit dieser Krankheit ebenso wie die ihrer Bindung an dieses Antigen.

5.22 "Rheuma" in der Familie, Konstitution

"Rheumatische" Erkrankungen scheinen nach unseren Erhebungen unter Verwandten Sp.a.-Kranker wesentlich häufiger zu sein als in der übrigen Bevölkerung. Unter den Kranken selber fanden wir auffällig oft den rein leptosomen Typus (der oft als "Bindegewebsschwächling" charakterisiert wird).

Die familiäre Häufung dieser vorwiegend erbgebundenen Konstitution scheint die These von einer allgemeinen "Rheumaanfälligkeit" zu stützen; dennoch wäre es verfehlt, etwa Sp.a. und PcP als "Variationen der selben Wesenseinheit" anzusehen: Zum ersten dürften nämlich nur bestimmte Reaktionseinheiten des Organismus vererbt werden, zum zweiten darf die Rolle gleicher Umwelteinflüsse auf eng zusammenlebende Familienmitglieder nicht außer acht gelassen werden, und zum dritten erlauben pathogenetische, klinische und serologische Unterschiede nunmehr auch über HL-A-Antigene die eindeutige Abgrenzung der Krankheitsbilder. Dennoch lassen die Tatsachen, daß rheumatische Symptome in Sp.a.-Familien häufiger vorkommen (s.a. DE BLECCOURT, SCHULZ, STOIA), daß diagnostische Schwierigkeiten in praxi oft keinen Stellenwert erkennen lassen und daß schließlich die Sp.a. oft verdeckt und, unter anderen Vorzeichen als üblich verläuft, die Feststellung zu, daß in Sp.a.-Familien eine wesentlich breitere Disposition für entzündliche Gelenkerscheinungen zu finden ist als in der übrigen Bevölkerung.

5.23 Geschlechtsabhängigkeit

Übereinstimmend mit den Werten der Literatur konnten wir feststellen, daß wesentlich mehr Männer als Frauen von der Sp.a. befallen werden.

Anscheinend muß, um das Krankheitsbild bei Frauen entstehen zu lassen, eine besonders stark ausgeprägte genetische Basis vorhanden sein. Dafür spricht auch, daß in den Familien von weiblichen Patienten die Sp.a. ungleich häufiger auftritt als in denen von männlichen Kranken (in über der Hälfte der Protokolle der Patientinnen waren definitive Zweiterkrankungen zu verzeichnen), daß aber umgekehrt weibliche Verwandte Sp.a.-Kranker zu einem viel geringeren Prozentsatz mitzuerkranken scheinen als männliche. Gemäß der Auffassung JÜRGENSENS scheinen also unspezifische geschlechtsabhängige Faktoren die Manifestation der Sp.a. im weiblichen Geschlecht zu unterdrücken.

Eine nahezu frapante Bestätigung dieser anamnestisch erhobenen Vermutungen und eine mehr als auffällige Bindung an ein Gen bot die Typisierung erreichbarer Verwandter:

In allen Fällen von Zweiterkrankungen war eine Assoziation der Sp.a. an HL-A²⁷ zu registrieren; dagegen hatten entschieden weniger mit Patienten verwandte "27-er"-Frauen als Männer die Krankheit ebenfalls entwickelt, aber weibliche "27-er"-Patienten relativ mehr Sp.a. ("27-er")-Verwandte in ihren Familien (s.S.57/58).

Frauen scheinen also häufig das "morbide" Gen HL-A 27 zu tragen, ohne deswegen krank zu werden; erben es aber Männer, besteht eine relativ hohe Erkrankungs Wahrscheinlichkeit. Das angeführte Beispiel der Familie W.R. scheint diese Konduktionsthese zu unterlegen:

Die Söhne W. und N.R. erbten den offensichtlich krankhaften Haplotypen 11 - 27 von der Mutter M.R., die ihr Leben hindurch beschwerdefrei war; sie scheint also Konduktorin (Genträgerin ohne Krankheitsrealisation) zu sein.

Die Erkrankungswahrscheinlichkeit von "27-ex"-Männern scheint in den Familien dann entsprechend größer zu sein, wenn das morbide Gen so durchschlagskräftig ist, daß auch Frauen erkranken. Allerdings läßt sich deshalb nicht die These von RIECKER übernehmen, der in ausschließlich diesen Fällen von einer "familiären" Sp.a. sprach; denn wir registrierten das mehrfache Auftreten der Krankheit auch in Familien, in denen eindeutig nur Männer erkrankt waren.

5.24 Erbpathologie

Vererbungsmuster:

Geschlechtsgebunden scheint also nicht die Krankheit an sich, sondern vielmehr die Penetranz des morbiden Gens zu sein; ein heterosomaler Erbgang ist somit auszuschließen.

Ebenso ist ein segregatives Vererbungsmuster nach MENDEL unwahrscheinlich: weder in der Literatur noch in unseren Erhebungen ließ sich ein einheitlicher, monogener Erbmechanismus aufzeigen. Es läßt sich lediglich konstatieren, daß häufiger Geschwister als Kinder und Eltern erkranken (was mit der Wahrscheinlichkeit identischer Haplotypen in Übereinstimmung zu bringen ist).

Bindung an HL-A-Antigene:

Auch hier läßt sich leicht eine Assoziation an HL-A-Antigene konstruieren: In 4 Fällen, wo Eltern und Kinder erkrankt waren, waren 3 Frauen Ausgangspersonen, im verbleibenden Fall der Erkrankung von Vater und Sohn lag ein absolut identisches Antigenmuster vor; in allen Fällen, wo die Söhne nur einen gleichen väterlichen Haplotypen (mit HL-A 27) geerbt hatten, war es noch zu keiner Erkrankung gekommen.

Ob das Erbmateriale zur Erkrankung führt, scheint eher von der Homogenität und Breite des suspekten Antigens HL-A 27 abzuhängen als von einem bestimmten Haplotypen.

Zum andern scheint aber auch eine multigene Determinante eine Rolle zu spielen, was nicht nur die Tatsache unterlegt, daß in allen drei Fällen der HL-A-Identitätssituation auch die Sp.a. doppelt auftrat; das eindeutige Überwiegen von Solitärfällen läßt vermuten, daß nur das Zusammentreffen von bestimmten pathogenetischen Faktoren die Krankheitssituation bewirkt. Nach AMOS bleibt zu bedenken, daß der HL-A-Genotypus immer von einer phänotypischen Expression abgeleitet wird; der extreme Polymorphismus des HL-A-Systems läßt gleiche Antigenität nur selten zu.

Bedeutung des genetischen Faktors:

Das gehäufte Auftreten der Sp.a. in bestimmten Populationen unabhängig von geographischen und klimatischen Einflüssen, die im engeren Wohnbereich nur auf Verwandte bezogene Mehrerkrankungsrate und das Auftreten der Sp.a.

in den verschiedensten sozialen Schichten sind Tatsachen, die den genetischen Faktor in der ätiologischen Frage betonen.

Sicher wäre auch hier wieder eine mögliche Bindung an HL-A 27 aufzuzeigen: Nach BAUM und ZIFF (s.S. 15) kommt die Krankheit in der schwarzen Rasse seltener vor; tatsächlich ist bei Negern auch die Frequenz von HL-A 27¹⁾ vermindert.

Penetranz:

Andererseits müßten unter den fast 99 % der Bevölkerungsgruppe mit HL-A 27, die die Krankheit nicht entwickeln, und unter den etlichen Verwandten von Solitärpatienten eine Reihe identischer, auch multigener HL-A-Anlagen zu finden sein; wäre die Erbanlage also dominant, müßte eine weitaus höhere Erkrankungsrate zu registrieren sein. Die "Hilfshypothese einer unvollständigen Penetranz" (nach JÜRGENSEN) ist mehr als fragwürdig; denn zur "Dominanz" gehört unabdingbar, daß sich von zwei ungleichen Erbanlagen die eine (eben die krankhafte) im Erscheinungsbild durchsetzt. Viel eher wäre der Begriff der "Penetranz" (außer auf die Stärke des Gens) auf den gesamten genetischen und konstitutionellen Boden für die Sp.a. zu beziehen.

1) 4 % (aus "Histocompatibility Testing, 1972"; in Druck bei Munksgaard, Copenhagen)

5.3 EXOGENE FAKTOREN

Um aber den genetischen Boden "penetrant" werden zu lassen, (d.h. die morbide Anlage in Erscheinung treten zu lassen) sind sicher - wie angedeutet - auch exogene Faktoren nötig. Einen derartigen "Schwellenwerteffekt" (JÜRGENSEN) könnten die häufig bei unseren Patienten beobachteten physischen und psychischen Belastungen zu Beginn der Krankheit bewirkt haben.

Man könnte dem entgegenhalten, daß jeder Kranke versucht ist, Ursachen auch da zu entdecken, wo keine objektiven klinischen Bezüge herzustellen sind; aber die Sp.a. beginnt oft schleichend, die Frühsymptome werden von Ärzten und Patienten über Jahre nicht wahrgenommen, so daß ein auslösender Moment nicht mehr eruiert werden kann (und damit keineswegs ausgeschlossen werden darf).

Die Verschiedenheit dieser von uns festgestellten äußeren Einflüsse läßt auf die multifaktorielle Bedingtheit der Sp.a. schließen. Auch von etlichen Autoren früherer Jahre sind nichterbliche Faktoren einer breiten Palette mit Nachdruck betont und belegt worden; neben Umwelteinflüssen sind in diesem Zusammenhang Traumata, endokrine Faktoren und Infektionen beschrieben worden.

Läßt sich die Bedeutung von Umwelteinflüssen, Traumata und hormonellen Einwirkungen ("Streß", Geburten) auch durch unsere Befunde unterstreichen, so konnten wir jedoch kaum Infektionen als provokative Komponenten ausfindig machen.

Andererseits zeigen sich bei Sp.a.-Patienten etliche Anzeichen eines entzündlichen Prozesses: vor allem die häufig beobachteten Augenaaffektionen sprechen für eine besondere Reaktionsweise des Organismus; es könnte sich hier um Symptome eines immunpathologischen Vorganges handeln, der durch eine schleichende Infektion verursacht wurde. Ebenso könnten die anderen registrierten entzündlichen Krankheiten als Ausdruck eines Syndroms zu sehen sein. Die "Infektgenese" (CLAUSSEN und KOBER) muß deshalb in ätiologische Überlegungen miteinbezogen werden.

Auch die häufig zu beobachtende periphere Gelenkbeteiligung scheint Komponente einer gesamten Reaktionsinheit zu sein; als Bestandteil des Leidens mit entzündlichen "Infiltraten von Plasmazellen, Makrophagen und Lymphozyten" (BOYLE und BUCHANAN) ist sie ein Hinweis auf die immunologische Genese des Leidens.

5.4 IMMUNOLOGIE

Als Zelloberflächenantigene scheinen die HL-A-Antigene vorrangig für die Kontrolle der Immunantwort auf Fremdeiweiß verantwortlich zu sein; als körperfremd erkanntes Gewebe z.B. scheint einer über "Immunantwortgene" gesteuerten humoralen und zellulären Reaktion ausgesetzt zu werden, die schließlich zur Zerstörung der eingedrungenen Zellen führt.

Eine "Antwort" wird dann ausbleiben, wenn der Fremdling entweder gleiche Gewebsantigene hat, also nicht als "fremd" erkannt werden kann, oder wenn es ihm gelingt, die kompetente HL-A-Kontrollstelle zu besetzen, zu imitieren oder gar zu verdrängen.

Bakterielle Genese:

Aufgrund einer biochemischen Ähnlichkeit könnten bestimmte Bakterienpolysaccharide (z.B. die oft bei der Sp.a. als ungenügend diskutierten, aus Glucuronsäure-Acetylglucosamin bestehenden Streptokokken) mit der Glycoproteinstruktur bestimmter HL-A-Antigene kreuzreagieren, mit diesen Komplexe¹⁾ bilden oder sie kompetitiv aus ihrer Bindung verdrängen. In allen drei hypothetischen Fällen wäre eine Veränderung der Immunität die Folge.

Virale Genese:

Denkbar wäre auch ein Zusammenbruch des immunologischen Überwachungssystems aufgrund einer latenten viralen Infektion.

¹⁾ z.B. Glucosaminoglycan-Proteinkomplexe (nach HARTMANN, 29)

(Dafür spräche der oft schleichende Beginn der Krankheit). Das Antigen HL-A 27 könnte eine spezifische Anheftungsstelle für ein Virus repräsentieren, das durch eine Art "molekularer Mimikry" (MC DEVITT, BODMER) diese Immunschnittzentrale unterwandert, schließlich übernimmt und unfunktioniert; Konsequenz wäre eine falsche Programmation und Fehlsteuerung der Immunantwort. Durch außerordentliche exogene Insulte könnte dann ein endgültiger Zusammenbruch der immunologischen Überwachung folgen.

Autoimmunisierung:

Nun beginnt aber die Sp.a. in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle in einem Alter (nach unseren Untersuchungen zu 80 % zwischen 20 und 39), in dem die menschliche Physis den Höhepunkt ihrer Abwehrleistung erreicht; gerade diese "Immunpotenz" aber könnte ein fatales Geschehen verursachen:

durch auslösende Momente (verschiedenster Art) könnten auf dem Boden einer genetischen und konstitutionellen Disposition exogen umgepolte Programme wirksam werden; über IR-Gene (s.S.22 und 29) fehlgeleitete, überschießende Immunreaktionen könnten die normalerweise gegen körpereigenes Gewebe bestehende Toleranz durchbrechen. Neugebildete immunkompetente Zellen (u.a. Lymphozyten) und (Auto-)Antikörper könnten das eigene "kolloidale mesenchymale System als Mitträger der immunbiologischen Leistungen" (CLAUSSEN und KOBER) attackieren; so könnten Antigen-Antikörperkomplexe entstehen, die an der Oberfläche kollagener Fibrillen den die Sp.a. kennzeichnenden entzündlichen Verkalkungsprozeß in Gang setzen (s.S.28).

5.5 ZUSAMMENFASSENDE HYPOTHESE

Zusammenfassend steht zu vermuten;

Die Sp.a. ist eine vorweg mit dem Histokompatibilitätsantigen HL-A 27 vererbte Autoimmunkrankheit. Auf dem Boden einer genetischen und konstitutionellen Disposition bedarf es äußerer Faktoren, um das Krankheitsbild in Erscheinung treten zu lassen. Die "Penetranz" der unregelmäßig vererbten Anlage ist sowohl vom Geschlecht wie auch von individuellen Zufallseinflüssen abhängig; die multifaktorielle Bedingtheit des Leidens wird durch die Relevanz auslösender Momente unterstrichen.

5.6 AUSBLICK

Zur endgültigen Klärung der Pathogenese und Ätiologie der Sp.a. bedarf es noch unzähliger klinischer, epidemiologischer, genetischer, pathologischer und biochemischer Forschungen.

Unsere Ergebnisse können nur einen Anhaltspunkt für zielgerichtete Suche bieten; notwendig erscheinen uns im Augenblick forcierte serologische und genetische Untersuchungen von rheumatologischer Seite. Erst die immunologisch-biochemisch orientierte HL-A-Forschung wird jedoch Aufschluß über die strukturelle Verbindung zwischen "HL-A und Sp.a." geben können und wohl auch den Weg einer echten Therapie weisen.

Als diagnostisches Kriterium dürfte jedoch die Assoziation zwischen Sp.a. und HL-A 27 auch den nicht forschenden, praktisch orientierten Kliniker interessieren; ausreichend spezifische Antiseren und vereinfachte Techniken erlauben die Typisierung dieses Antigens in Fällen, wo die Krankheitsabklärung gesichert und die Wahrscheinlichkeit einer Zweiterkrankung in der Familie geschätzt werden soll auch heute schon.

6. ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wurde nach einer möglichen Verbindung zwischen der Sp.a. und HL-A-Antigenen gesucht.
2. 100 Sp.a.-Patienten und 41 Familienangehörige ersten Grades wurden typisiert; von 75 Kranken wurde eine gezielte Kurzanamnese aufgenommen.
3. Anhaltspunkte für die Besprechung bietet eine Durchsicht in Betracht kommender Literatur.
4. Erbllichkeit und Geschlechtsbindung der Sp.a. sind deutlich; es fand sich ein hoher Prozentsatz von Zweiterkrankungen in der Familie sowie ein starkes Überwiegen des männlichen Geschlechts unter den Patienten.
5. Es ergibt sich eine auffallende Bindung der Sp.a. an das Antigen HL-A 27.
6. Zur Krankheitsrealisation bedarf es anscheinend auslösender Faktoren.
7. Die Sp.a. scheint durch Autoimmunerscheinungen geprägt.
8. Die Eigenständigkeit der Sp.a. im rheumatischen Formenkreis wird betont.
9. Die Suche nach Ursachen und Therapie der Krankheit sollte unter immunologischen und genetischen Aspekten forciert werden.
10. Die HL-A-Typisierung kann als Kriterium zur Diagnosestellung der Sp.a. herangezogen werden.

7. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

7.1 LITERATUR ZUR SPONDYLITIS ANKYLOPOETICA

1. BAUM, J., ZIFF, M.:
The rarity of ankylosing spondylitis in the black
race.
Arthr. and Rheum. 13, A, 305 - 306, 1970
2. BECHTEREW, W.v.:
Steifigkeit der Wirbelsäule und ihre Verkrümmung als
besondere Erkrankungsform.
Neurol. Zbl. 12, 426, 1893
3. BECHTEREW, W.v.:
Neue Beobachtungen und pathologisch-anatomische Unter-
suchungen über Steifigkeit der Wirbelsäule.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 15, 45, 1899
4. BÜNI, A.F., HAUPTMANN, F.:
Familiäres Vorkommen von Morbus BECHTEREW in der
Schweiz.
Z. Rheumaforsch. 9, 273 - 291, 1950
5. BOYLE, J.A., BUCHANAN, W.W.:
Clinical rheumatology, S. 284 - 302, Oxford, Edinburgh
1971

6. CLAUSSEN, F., KOBER, E.:
Über die Veranlagung zu BECHTEREW'scher Krankheit und
ihr Wesen.
Z. menschl. Vererb.-Konstit.-Lehre 22, 268 - 303, 1938
7. CLAUSSEN, F., KOBER, E.:
Beiträge der Zwillingsforschung zum Rheumaproblem.
Z. Rheumaforsch. 14, 145, 1955
8. DE BLECOURT, J.J.:
Familiair Voorkomen van Spondylarthrititis ankylopoetica
(Ziekte van BECHTEREW).
Ned. tschr. geneesk. 95, 3763 - 3766, 1951
9. DE BLECOURT, J.J.:
Epidemiologische und Erblichkeitsuntersuchungen bei
rheumatischen Erkrankungen, insbesondere rheumatoider
Arthritis (R.A.) und Spondylitis ankylopoetica (Sp.A.).
Z. Rheumaforsch. 22, 413 - 423, 1963
10. DE BLECOURT, J.J., POLMAN, A.; DE BLECOURT-MEINDERSMA, T.:
Hereditary factors in rheumatoid arthritis and ankylosing
spondylitis.
Ann. rheum. Dis. 20, 215 - 223, 1961
11. EHRLICH, W.:
Die sogenannte BECHTEREW'sche Krankheit.
Arbeit und Gesundheit, H. 15, Berlin 1930
12. GOFTON, J.P., BENNET, P.H., SMYTHE, H.A., DECKER, J.L.:
Sacroiliitis and ankylosing spondylitis in
north american indians.
Ann. rheum. Dis. 31, 474 - 481, 1972

13. HERSH, A.H.; STECHER, R.M.; SOLOMON, W.M.; WOLPAW, R.; HAUSER, H.:
Heredity in ankylosing spondylitis. A study of fifty families.
Amer. J. hum. Genet. 2, 391 - 408, 1950
14. JÖRGENSEN, G.:
Zur Genetik der ankylosierenden Spondylitis.
Verh. Dtsch. Ges. f. Rheumatologie, Z. Rheumaforsch.,
Suppl. I., 105 - 113, 1968
15. JÖRGENSEN, G.:
Sarkoidose (Morbus BESNIER-BOECK-SCHAUMANN) und Spondyl-
arthritis ankylopoetica (Morbus BECHTEREW).
Dtsch. Arch. klin. Med. 210, 71 - 86, 1965
16. KARTEN, I., DITATA, D., MC EWEN, C., TANNER, M.:
A family study of rheumatoid (ankylosing) spondylitis.
Arthr. and Rheum. 5, 131 - 143, 1962
17. KORNSTAD, A.M.G., KORNSTAD, L.:
Ankylosing spondylitis in two families showing involvment
of female members only.
Acta rheumat. Scand. 6, 59 - 64, 1960
18. KRETSCHMER, E.:
Körperbau und Charakter. Springer-Verlag, Berlin - Hei-
delberg - New York 1967 (25. erg. Aufl.).
19. KRIEGEL, W., BURGER, R., KAPP, W.; ALEXOPULOS, J.:
Die Immunglobuline bei ankylosierender Spondylitis,
in:

20. MOESMANN, G.:
Hereditary and exogenous etiological factors in
ankylosing spondylitis.
Acta Rheum. Scand. 6, 144 - 150, 1960
21. OTT, V.R., SCHOEN, R.:
Ankylosierende Spondylitis. Rheumadokumentation.
Kongr. Dtsch. Ges. f. Rheum., S. 206 - 211,
Steinkopff, Darmstadt 1969
22. RAY, M.B.:
Spondylitis in twins.
Proc. roy. soc. Med. 25, 325 - 326, 1932
23. RIECKER, H.H., NEEL, J.V., TEST, A.:
The inheritance of spondylitis rhizomelique (ankylosing
spondylitis) in the K. family.
Ann. intern. Med. 33, 1254 - 1273, 1950
24. ROGOFF, B., FREYBERG, R.H.:
The familial incidence of rheumatoid spondylitis.
Ann. rheum. Dis. 8, 139 - 142, 1949
25. SCHILLING, F.:
Die Spondylitis ankylopoetica (sog. BECHTEREW'sche
Krankheit). In:
Rheumatologie in der täglichen Praxis. S. 89 - 110,
Aesopus-Verlag, Lugano und München 1972

26. SCHOEN, R., BÖNI, A., MIEHLKE, K.:
Klinik der rheumatischen Erkrankungen.
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1970
27. SCHOEN, R., BÖNI, A., ENDERLIN, M.:
Arthritis bei Colitis ulcerosa und Enteritis regionalis, S. 276 - 279 *ditto*
28. SCHOEN, R., BÖNI, A., GOTSCH, K., OTT, V.R.:
Spondylitis ankylopoetica, Ankylosierende Spondylitis,
S. 192 - 209
29. SCHOEN, R., BÖNI, A., HARTMANN, F.:
Patho-Physiologie der Bindegewebe, S. 25 - 45
30. SCHOEN, R., BÖNI, A., SCHOEN, R.:
Einteilung der rheumatischen Erkrankungen, S. 1 - 4
31. SCHULZ, L.:
Beobachtungen an 598 BECHTEREW-Kranken in einem
Rheuma-Heilbad.
Z. Rheumaforsch. 23, 41 - 53, 1964
32. STECHER, R.M., AUSENBACHS, A.:
Vererbung bei Erkrankung der Gelenke.
Z. Rheumaforsch. 14, 209 - 213, 1955
33. STOIA, I., RAMNEANTU, P., STOICESCU, M., DRAGONIS, M.:
Epidemiologische und Familienuntersuchungen bei drei
chronischen rheumatischen Erkrankungen.
Z. Rheumaforsch. 28, 201 - 207, 1969

34. WURM, H.:

Zur pathologischen Anatomie und Pathologie der entzündlichen Wirbelsäulenversteifung.

Z. Rheumaforsch. 14, 337 - 363, 1955

7.2 HL-A-Literatur

35. ALBERT, E.D., SCHOLZ, S., ROSENTHAL, I., BALTIN, H.,
BERTRAMS, J.:

Study of the HL-A-System in the turkish and german populations.

In Druck.

Weitere zugehörige Literatur siehe dort.

36. AMIEL, J.J., CURTONI, E.S., MATTIUZ, P.L., TOSI, M.R.:
Histocompatibility Testing 1967.

Copenhagen, Munksgaard, 1967, p. 79

37. AMOS, B.:

Genetic control of the human HL-A histocompatibility system: Alternatives to the two sublocus hypothesis.

Transplant. Proceed. III, 1, 71 - 75, 1971

38. BENACERRAF, B., GREEN, I., BLUESTELN, H.G., ELLMAN, L.:
Specific immune response genes.

Transplant. Proceed. III, 3, 1327 - 1330, 1971

39. DAUSSET, J.:
Micro-lymphocytotoxicity technique (TERASAKI's
technique modified), pp. 18 - 23, in:
Manual of tissue typing techniques (edited by Brand,
D.L., RAY, J.G.) Bethesda, Maryland, 1970
40. DE THE, G., BODMER, W.F.:
Discussion.
Transplant. Proceed. III, 3, 1294 - 1295, 1971
41. ELVES, M.W.:
The lymphocytes.
Lloyd-Luke LTD, London 1966
42. FEINGOLD, N.:
Critical analysis of relationships between HL-A
system and susceptibility to disease.
Transplant Proc. III, 3, 1317 - 1320, 1971
43. GANONG, W.F.:
Medizinische Physiologie.
Springer-Verlag, Berlin 1971
44. GRUMET, F.C., COUKELL, A., BODMER, J.G., BODMER, W.F.,
MC DEVITT, H.O.:
Histocompatibility antigens (HL-A) associated with
systemic lupus erythematosus: a possible genetic
predisposition to disease.
N. Engl. J. Med. 285, 193 - 196, 1971

45. GÜNTHER, E., ALBERT, E., KUEPPERS, F., BENDER, K.:
The biological significance of histocompatibility
antigens.
Humangenetik 14, 173 - 195, 1972
46. GÜNTHER, E., ALBERT, E.:
Histocompatibility systems as markers in human
genetics: The HL-A system as a tool in population
genetics, pp. 186 - 188
47. GÜNTHER, E., HESS, M.:
Short biochemical characterization of histocompatibility
antigens, pp. 181 - 182.
48. GÜNTHER, E., KISSMEYER-NIELSEN, :
a) HL-A phenotype and disease, pp. 185 - 186,
b) Recent studies on human transplantation antigens,
pp. 179 - 181
49. HUMPHREY, J.H., WHITE, R.G.:
Kurzes Lehrbuch der Immunologie, S. 400 ff.,
Thieme-Verlag, Stuttgart 1971
50. JEANNET, M.:
Histokompatibilitäts-Antigene des HL-A-Systems.
Schweizer. Med. Wschr. 101, 42, 1495 - 1501, 1971
51. JEANNET, M., MAGNIN, C.:
HL-A-antigens in malignant diseases.
Transplant. Proceed. III, 3, 1301 - 1303, 1971

52. KISSMEYER-NIELSEN, F., JENSEN, K.B., FERRARA, G.B.,
KJERBYE, K.E, SVEJGAARD, A.:
HL-A phenotypes in HODGKIN's disease. Preliminary
report.
Transplant. Proceed. III, 3, 1287 - 1289, 1971
53. KISSMEYER-NIELSEN, F., THORSBY, E.:
Transplant. Review 4, 11, 1971
64. KOURILSKY, F.M., SILVESTRE, D., NEAUPORT-SAUTES, C.,
DAUSSET, J., LEVY, J.P.:
Ultrastructural localisation of HL-A antigens at cell
surface.
Transplant Proceed. III, 3, 1203 - 1207, 1971
55. KUEPPERS, F., BRACKERTZ, D., MUELLER-ECKHARDT, Ch.:
HL-A antigens in sarcoidosis and rheumatoid arthritis.
The Lancet, Dec. 30, p. 1425, 1972
56. LEVINE, B.B., STEMBER, R.H., FOTINO, M.;
Ragweed hay fever: genetic control and linkage to
HL-A haplotypes.
Science 178, 1201 - 1203, 1972
57. LIES, R.B., MESSNER, R.P., TROUP, G.M.:
Histocompatibility antigens and rheumatoid arthritis.
Arthrit. and Rheum. 15/5, 524 - 529, 1972

58. LUCAS, Z.J.:

Quantitation of HL-A antigens on cell surfaces.

Transplant. Proceed. III, 1, 240 - 242, 1971

59. MC DEVITT, H.O.:

Relationship between histocompatibility antigens
and immune response.

Transplant. Proceed. III, 3, 1321 - 1325, 1971

60. MC DEVITT, H.O., BODMER, W.F.:

Histocompatibility antigens, immune responsiveness
and susceptibility to disease.

The Amer. J. of Med. 52, 1 - 8, 1972

61. MICKEY, M.R., KREISLER, M., TERASAKI, P.I.:

Leukocyte antigens and disease.

II. Alterations in frequencies of haplotypes associated
with chronic glomerulonephritis.

Histocompatibility testing 1970. Copenhagen, Munksgaard,
1970, pp. 237 - 242

62. MORRIS, P.J., TING, A., FORBES, J.F.:

Further studies of HL-A.

Transplant. Proceed. III, 1, 109 - 111, 1971

63. MORRIS, P.J., FORBES, J.F.:

HL-A and HODGKIN's disease.

Transplant Proceed. III, 3, 1275 - 1277, 1971

64. RUSSEL. T.J., SCHULTES, L.M., KUBAN, D.J.:
Histocompatibility (HL-A) antigens associated with
psoriasis.
N. Engl. J. Med. 287, 738 - 739, 1972
65. SCIENTIFIC FORUM
on histocompatibility testing: Nomenclature for
factors of the HL-A system.
Transplant. Proceed. I, 1, 368 - 371, 1969
66. SEIGNALET, J., CLOT, J., SANY, J., SERRE, H.:
HL-A antigens in rheumatoid arthritis.
Vox Sang. 23, 468 - 471, 1972
67. SVEJGAARD, A., HAUGE, M., KISSMEYER-NIELSEN, F.,
THORSBY, E.:
HL-A haplotypes and their inheritance.
Transplant. Proceed. III, 1, 105 - 108, 1971
68. TERASAKI, P.I.:
(Edited by): Joint report of the fourth international
histocompatibility workshop.
Histocompatibility testing, 1970, pp. 2 - 47;
Munksgaard, Copenhagen 1970
69. TERASAKI, P.I., MANDELL, M., VAN DE WATER, J.,
EDINGTON, T.S.:
Human blood lymphocytes cytotoxicity reactions with
allogenic antisera.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 120, 322, 1964

70. THORSBY, E., SANDBERG, L., LINDHOLM, A., MAYR, W.,
JÜRGENSEN, F., KISSMEYER-NIELSEN, F.:
Polymorphism of the HL-A system.
Transplant. Proceed. III, 1, 101 - 104, 1971
71. VAN ROOD, J.J., VAN LEEUWEN, A.:
HL-A and the group five in HODGKIN's disease.
Transplant Proceed. 3, 1283, 1971
72. WALFORD, R.L., SMITH, G.S., WATERS, H.:
Histocompatibility system and disease states, with
particular reference to cancer.
Transplant Rev. 1971 (in press)
73. WHITE, S.H., NEWCOMER, V.D., MICKEY, M.R., TERASAKI,
P.I.:
Disturbance of HL-A antigen frequency in psoriasis.
N. Engl. J. Med. 287, 740 - 743, 1972
74. WISSENSCHAFTLICHE TABELLEN
der Documenta GEIGY, 6. Aufl., Zürich 1970

8. POSTSKRIPTUM

Kurz vor Fertigstellung dieser Arbeit erfuhr ich von drei neuen Untersuchungen der gleichen Themastellung.

In der Zeitschrift "Nature" vom März d.J.* (9. Vol., p. 121, 242) beschäftigen sich CAFFREY, JAMES u.a. in einem gleichnamigen Artikel mit der "Human lymphocyte antigen association in ankylosing spondylitis". Die Autoren berichten, sie hätten bei 48 von 50 Sp.a.-Kranken¹⁾ das Antigen HL-A 27 typisieren können; auffällig sei auch eine Häufung der Krankheit in Populationen mit einer hohen Frequenz dieses Antigens. Im April d.J. referieren die gleichen Untersucher im "Lancet" (28/1973, pp. 904 - 907, "Ankylosing spondylitis and HL-A 27") über eine erweiterte Testreihe mit 75 Patienten; 72 von diesen¹⁾ und 31 von 60 Verwandten ersten Grades hätten HL-A 27. Unter den Verwandten fanden sie 6 Zweiterkrankungen (ebenfalls mit HL-A 27), 4 Pcp-Fälle und je bei einem Familienmitglied ulcerative Colitis, Psoriasis und Gicht.

Aufgrund ihrer Ergebnisse betonen die Autoren die genetische Basis des Leidens mit der Bindung an HL-A 27; da jedoch insgesamt nur 8 % der männlichen und 1 % der weiblichen Bevölkerungsguppe mit HL-A 27 die klinische Sp.a. entwickelten, müßten wohl auch die Umweltfaktoren in ätiologische Überlegungen einbezogen werden.

Ebenfalls im April d.J. erschien im "New England Journal of Medicine", S. 704 - 706, ein Artikel von SCHLOS STEIN,

¹⁾ 96 %; Kontrolle: 4 %

* Jahr 1973

TERASAKI u.a. über die "High association of HL-A Antigen, W 27, with ankylosing spondylitis". Diese Autoren fanden HL-A 27 bei 35 von 40¹⁾ kaukasischen und bei 8 von 10 schwarzen Sp.a.-Patienten; sie vermuten deshalb, daß entweder eine sehr enge Bindung eines die Immunantwort steuernden Gens an die Krankheit besteht, oder daß eine starke biochemische Kreuzreaktion des ätiologischen Agens mit HL-A 27 stattfindet. Die Durchschlagskraft des Gens sei mit 0,5 % zu veranschlagen.

So Überraschend für mich die Nachricht war, daß sich gleichzeitig auch andere Untersucher mit der Bindung der Sp.a. an das Antigen HL-A 27 beschäftigten, so befriedigend war die indirekte Bestätigung unserer Ergebnisse: Beide Autorenteams finden eine hohe HL-A 27-Frequenz, beide betonen die genetische Basis der Krankheit; darüber hinaus sprechen CAFFREY, JAMES u.a. die Bedeutung von Umweltfaktoren an, während SCHLOS STEIN, TERASAKI u.a. immunologische und biochemische Aspekte in Ursachenerwägungen einbeziehen.

Diese Abhandlungen scheinen in ihrer Synthese den richtigen Weg zu weisen; einer kommunikativen Medizin bleibt es vorbehalten, Ursachen und Wesen der Sp.a. abzuklären.

¹⁾ 88 %; Kontrolle: 8 %

9. LEBENS LAUF

Walter SCHÜRER 8 München 50, Rehsteig 3
geboren am: 22. November 1947
in: München
Eltern: Josef SCHÜRER,
 Karoline SCHÜRER, geb. GASSNER

Schulen: 1954 - 1958: Volksschule an der
 Haldenbergerstraße, München
 1958 - 1968: Ludwigsgymnasium,
 München,
 Abitur Juli 1968

Studium: Wintersemester 1968/69 - 1973/74
 Zahnmedizin an der Universität
 München
 Vorphysikum Sommersemester 1970,
 Physik Sommersemester 1971
 Staatsexamen Juli 1974

Dissertation: Beginn September 1972

10. DANKSAGUNG

Für die Übertragung der Arbeit, die stete Unterstützung und das entgegengebrachte Interesse möchte ich Herrn Dr. SCHATTENKIRCHNER von der Medizinischen Poliklinik der Universität München meinen herzlichen Dank aussprechen.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau Dr. SCHATTENKIRCHNER, Herrn Dr. ALBERT, Herrn Dr. SCHOLZ und Frau Dr. ROSENTHAL sowie den Mitarbeitern des Labors der Kinderpoliklinik München für ihre geistige und wissenschaftliche Anregung und Hilfe.

